



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I701251 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：108103983

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)****A61K31/53 (2006.01)****A61K31/5377(2006.01)****A61P25/00 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2018/02/06

中國大陸

201810118455.1

(71)申請人：大陸商江蘇恒瑞醫藥股份有限公司(中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商上海恒瑞醫藥有限公司(中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD (CN)

中國大陸

(72)發明人：陸標 LU, BIAO (CN)；桂斌 GUI, BIN (CN)；張俊珍 ZHANG, JUNZHEN (CN)；賀峰 HE, FENG (CN)；陶維康 TAO, WEIKANG (CN)

(74)代理人：洪蘭心

(56)參考文獻：

WO 00/59907A2

WO 98/03510A1

WO 2004/069837A1

審查人員：方冠岳

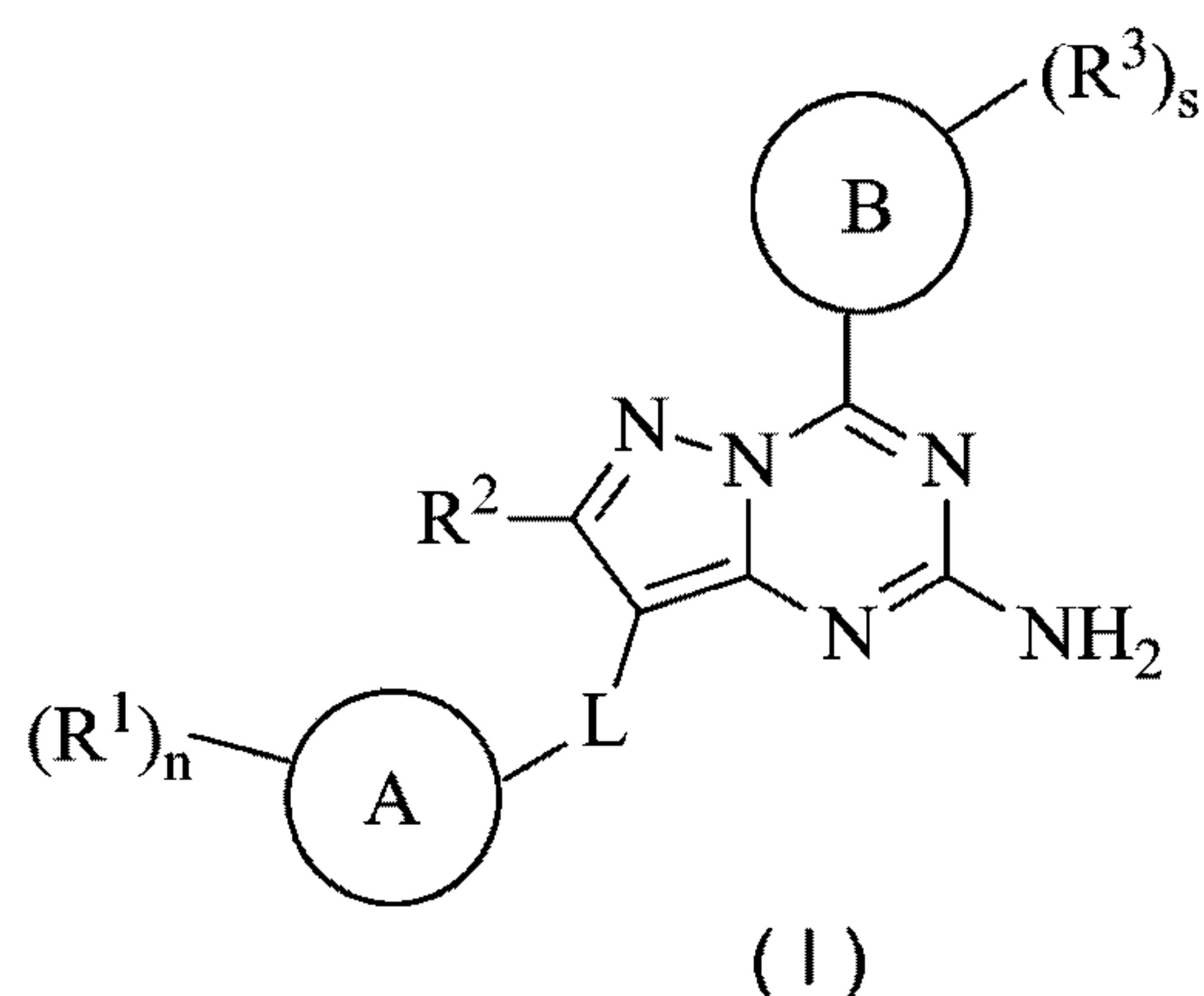
申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 138 頁

(54)名稱

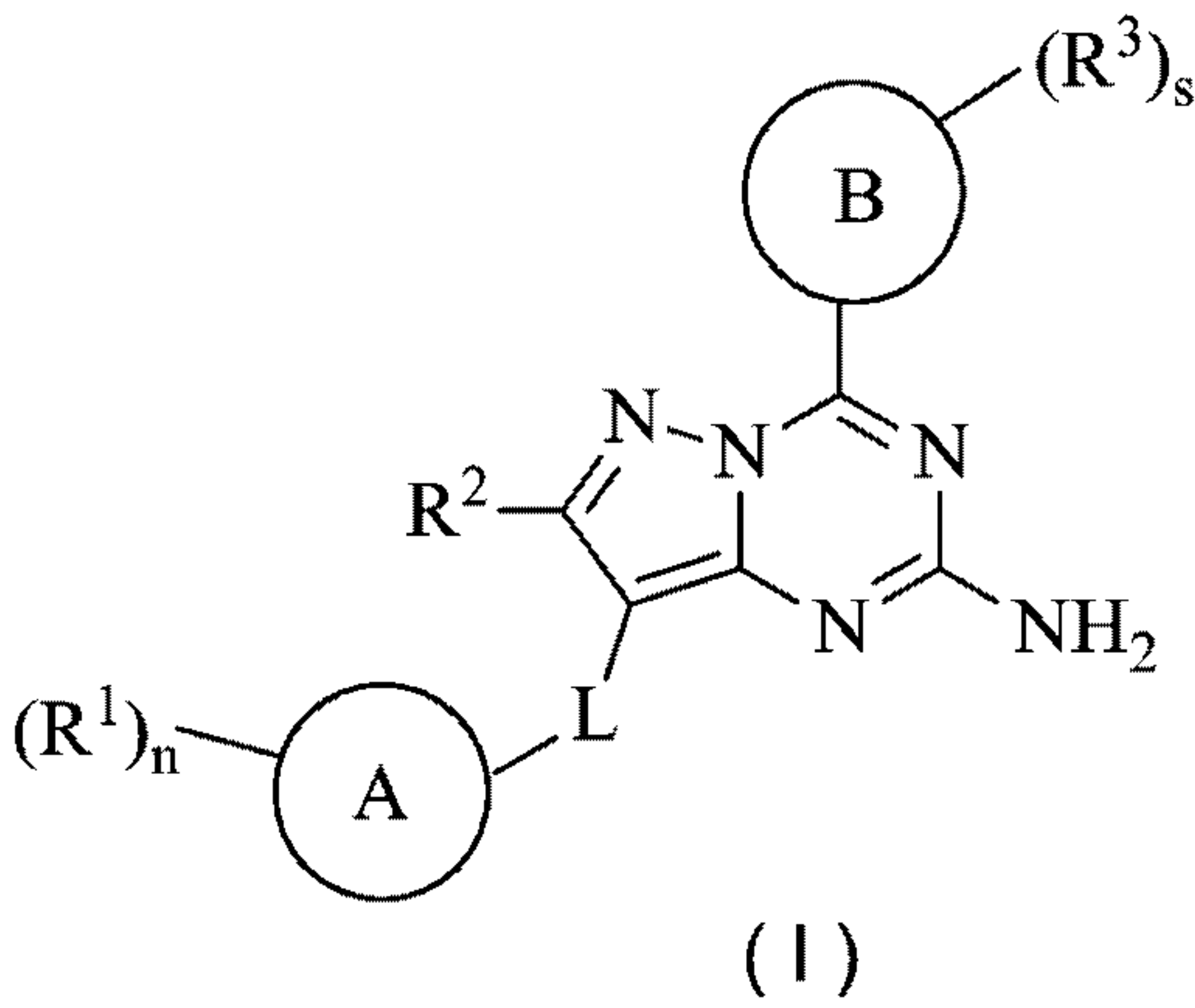
吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡-2-胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

(57)摘要

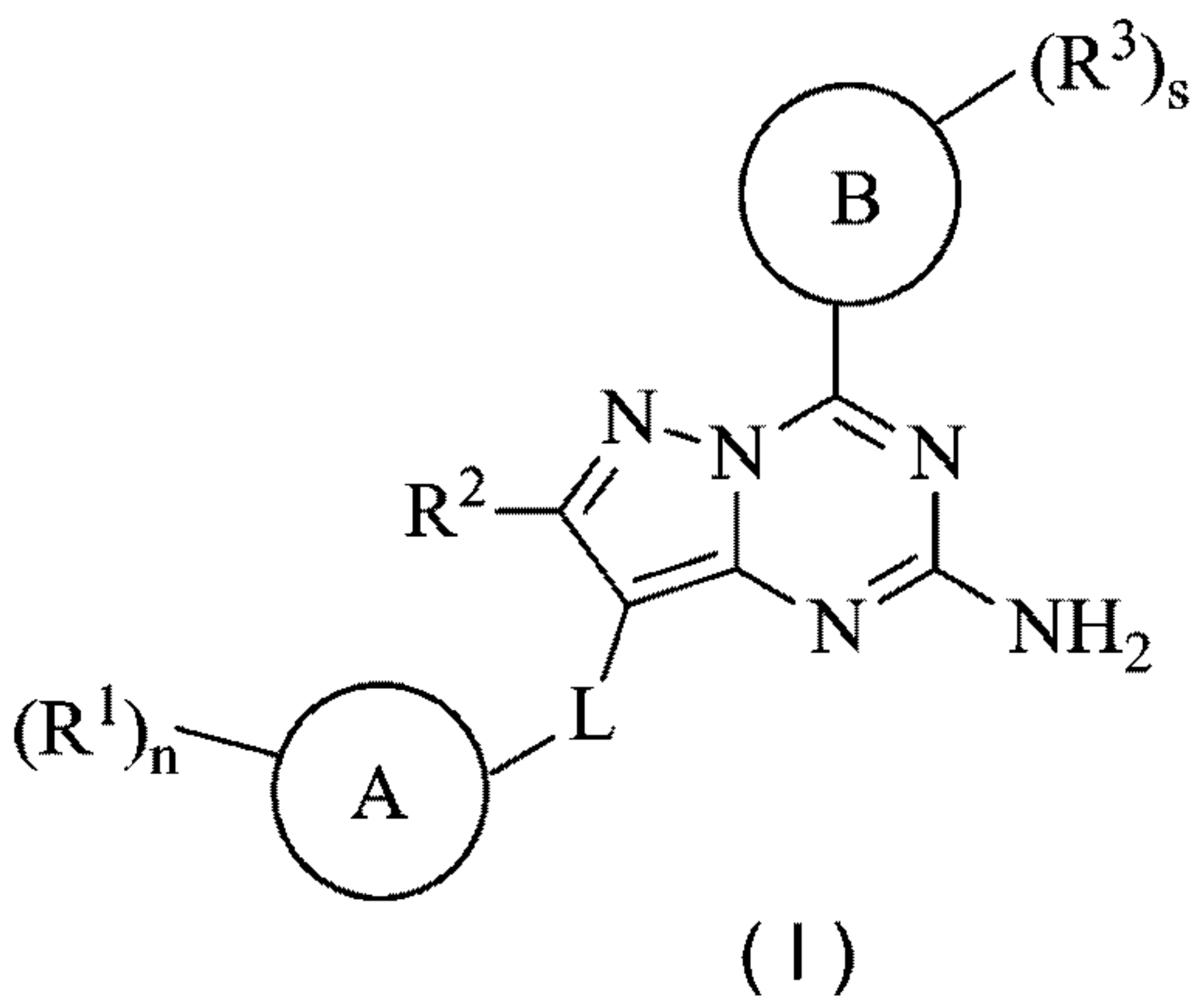
本發明關於吡唑并[1,5-a][1,3,5]三 2-胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明關於一種化學式(I)所示的吡唑并[1,5-a][1,3,5]三 2-胺類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的藥物組合物以及其作為治療劑的用途，特別是作為 A_{2a} 受體拮抗劑的用途和在製備用於治療通過對 A_{2a} 受體的抑制而改善的病況或病症的藥物中的用途。



The invention relates to pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-amine derivatives, a preparation method thereof and an application thereof in medicine. More specifically, the invention relates to a pyrazolo[1,5-a][1,3,5] triazin-2-amine derivative shown in a chemical formula (I), a preparation method thereof and a pharmaceutical composition containing the derivative and an use thereof as treatment agent, especially an use as A_{2a}receptor antagonist and an use of preparation of a medicine for the treatment of conditions and sympatoms which can be addressed by inhibition of A_{2a}receptors.



特徵化學式：





I701251

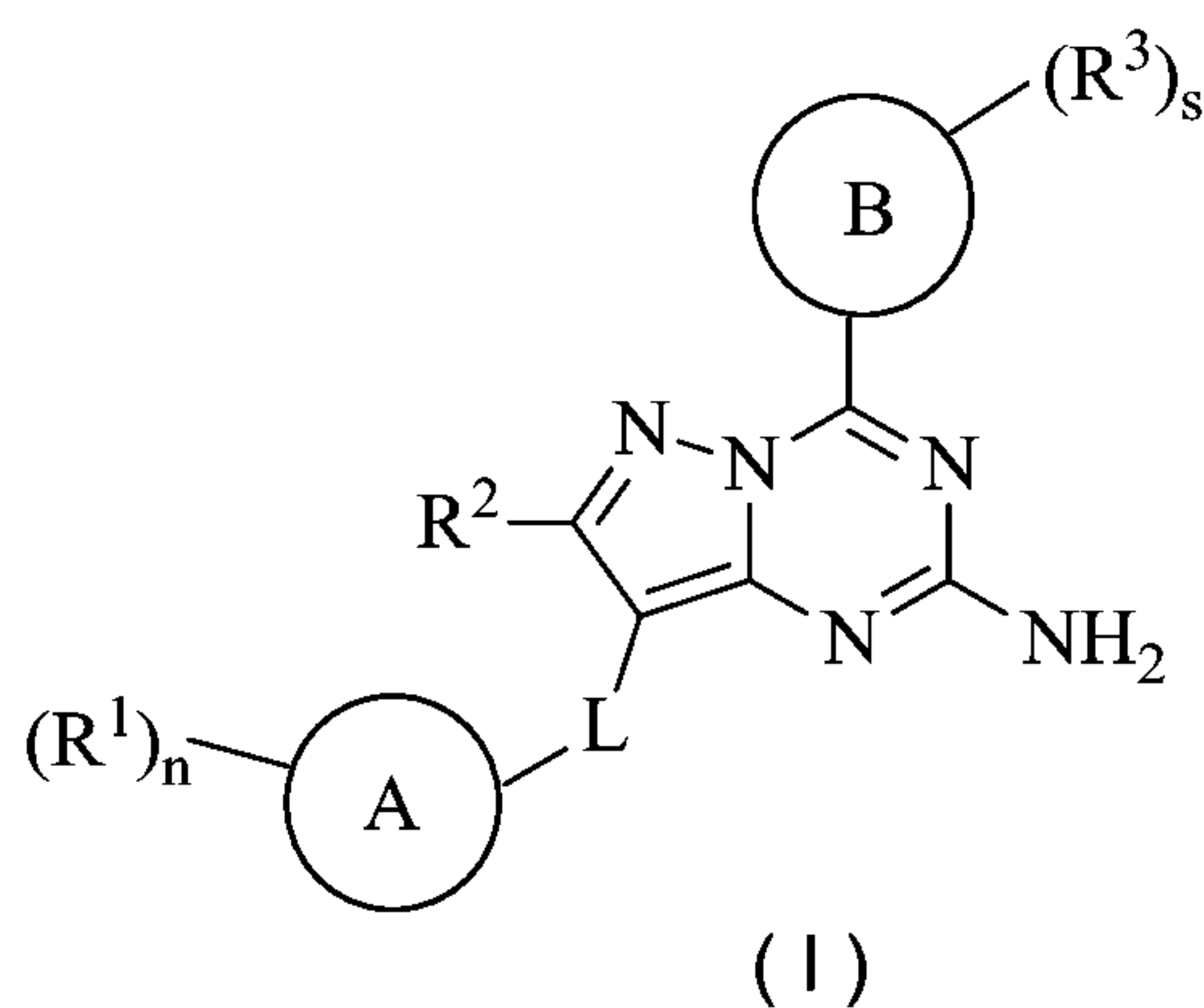
【發明摘要】

【中文發明名稱】吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嗪-2-胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】PYRAZOLO[1,5-*a*][1,3,5]TRIAZIN-2-AMINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND APPLICATION THEREOF IN MEDICINE

【中文】

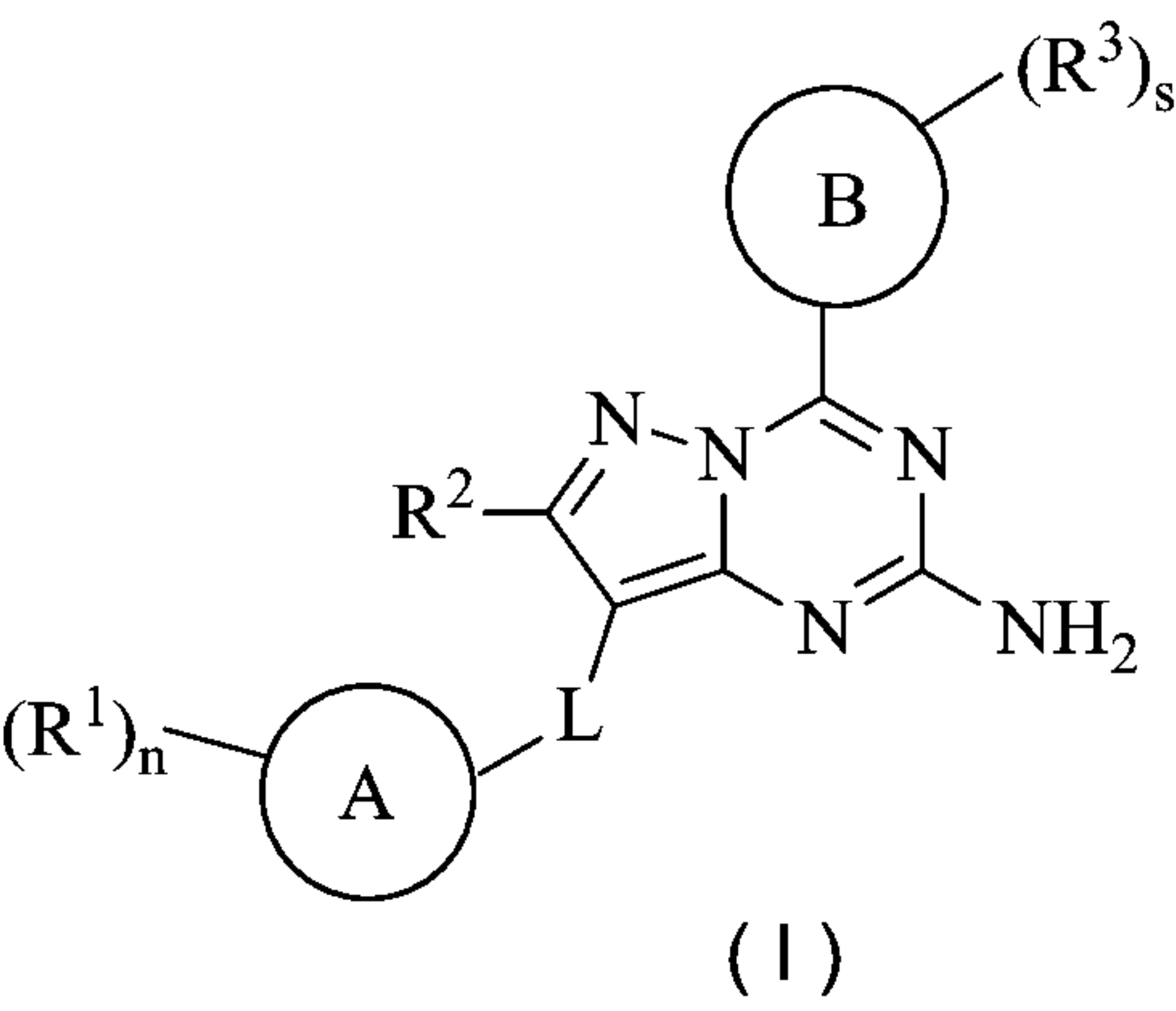
本發明關於吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嗪-2-胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明關於一種化學式(I)所示的吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嗪-2-胺類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的藥物組合物以及其作為治療劑的用途，特別是作為 A_{2a} 受體拮抗劑的用途和在製備用於治療通過對 A_{2a} 受體的抑制而改善的病況或病症的藥物中的用途。



【英文】

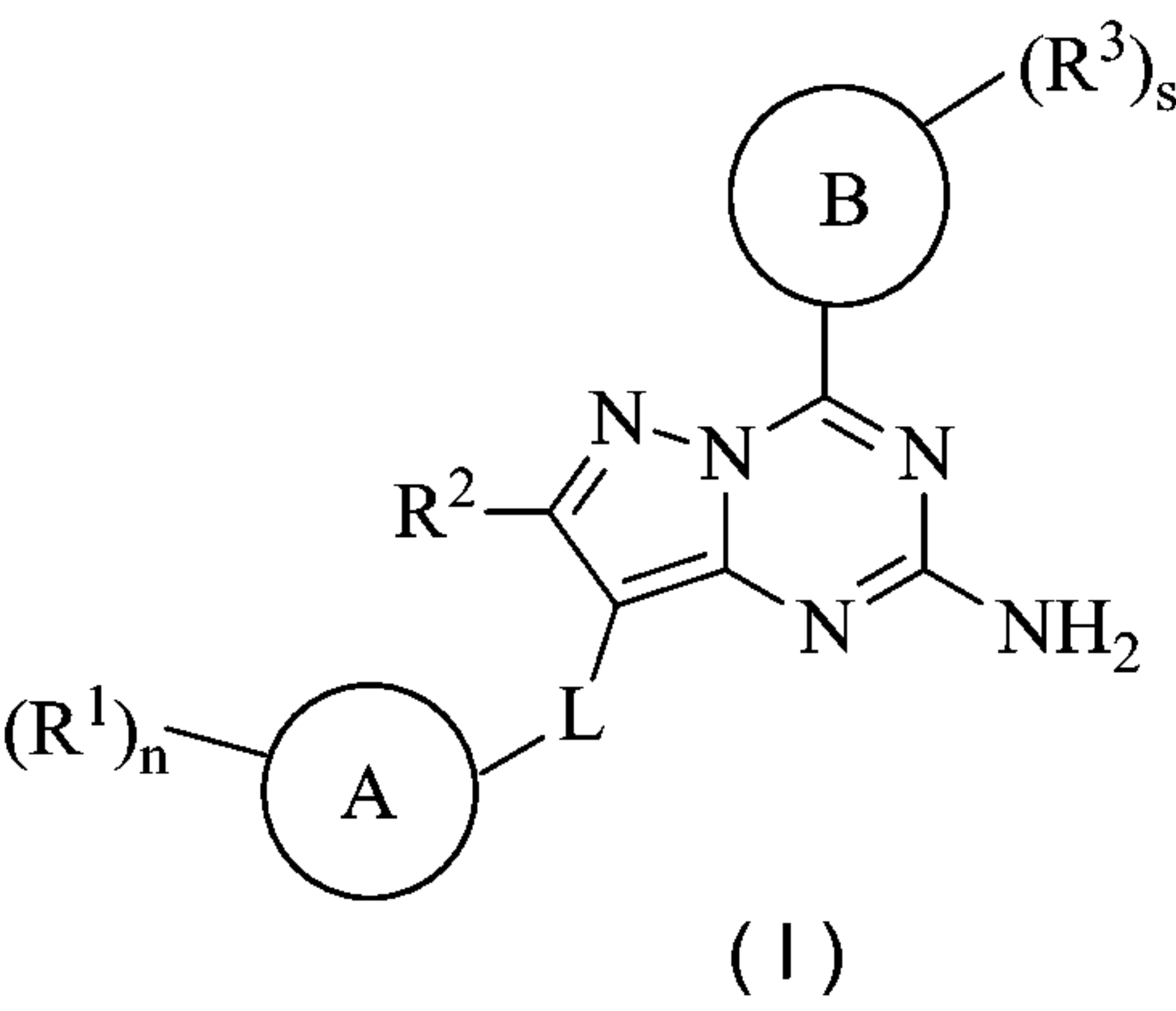
The invention relates to pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-amine derivatives, a preparation method thereof and an application thereof in medicine. More specifically,

the invention relates to a pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-amine derivative shown in a chemical formula (I), a preparation method thereof and a pharmaceutical composition containing the derivative and an use thereof as treatment agent, especially an use as A_{2a} receptor antagonist and an use of preparation of a medicine for the treatment of conditions and sympatoms which can be addressed by inhibition of A_{2a} receptors.



【指定代表圖】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嘧-2-胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】PYRAZOLO[1,5-*a*][1,3,5]TRIAZIN-2-AMINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND APPLICATION THEREOF IN MEDICINE

【技術領域】

【0001】本申請要求申請日為 2018 年 2 月 6 日的中國專利申請 CN201810118455.1 的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0002】本發明屬於醫藥領域，關於一種化學式(I)所示的吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嘧-2-胺類衍生物、其製備方法、含有該衍生物的藥物組合物以及其作為治療劑的用途，特別是作為 A_{2a} 受體拮抗劑的用途和在製備用於治療通過對 A_{2a} 受體的抑制而改善的病況或病症的藥物中的用途。

【先前技術】

【0003】腺苷是天然存在的嘌呤核苷，是許多生理功能的內生性調節因子。在心血管系統、中樞神經、呼吸系統、腎臟、脂肪和血小板的功能調節中發揮重要作用。

【0004】腺苷的作用由G蛋白偶聯受體家族介導，目前已知至少有四種亞型的腺苷受體，分類為A₁、A_{2a}、A_{2b}和A₃。其中A₁和A₃受體抑制腺苷酸環化酶的活性，而A_{2a}和A_{2b}受體刺激該酶的活性，由此調節細胞中環AMP水平，通過這些受體，腺苷調節廣泛的生理功能。

【0005】A_{2a}受體(A_{2a}R)在有機體分佈較為廣泛，在中樞神經系統主要表現於紋狀體，在外周、心、肝、肺、腎等組織也均有表現。數個臨床前研究顯示，腺苷A_{2a}受體拮抗劑對於治療神經退化性疾病，主要是帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症或阿茲海默症具有驚人療效(*Trends in Neurosci.* 2006, 29(11), 647-654; *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2007, 17, 979-991 等)。而且也可以用於治療其他中樞神經系統（CNS）相關的疾病例如憂鬱症、過動症、睡眠障礙和焦慮症(*Clin. Neuropharmacol.* 2010, 33, 55-60; *J. Neurosci.* 2010, 30 (48), 16284-16292; *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010, 16 (6), 423-426; 及其中的參考文獻: *Mov. Disorders*, 2010, 25(2), S305)。此外，腺苷A_{2a}受體拮抗劑還具有作為神經保護劑的治療潛力(參見Jenner P. *J Neurol.* 2000; 247 Suppl 12: 1143-50)。

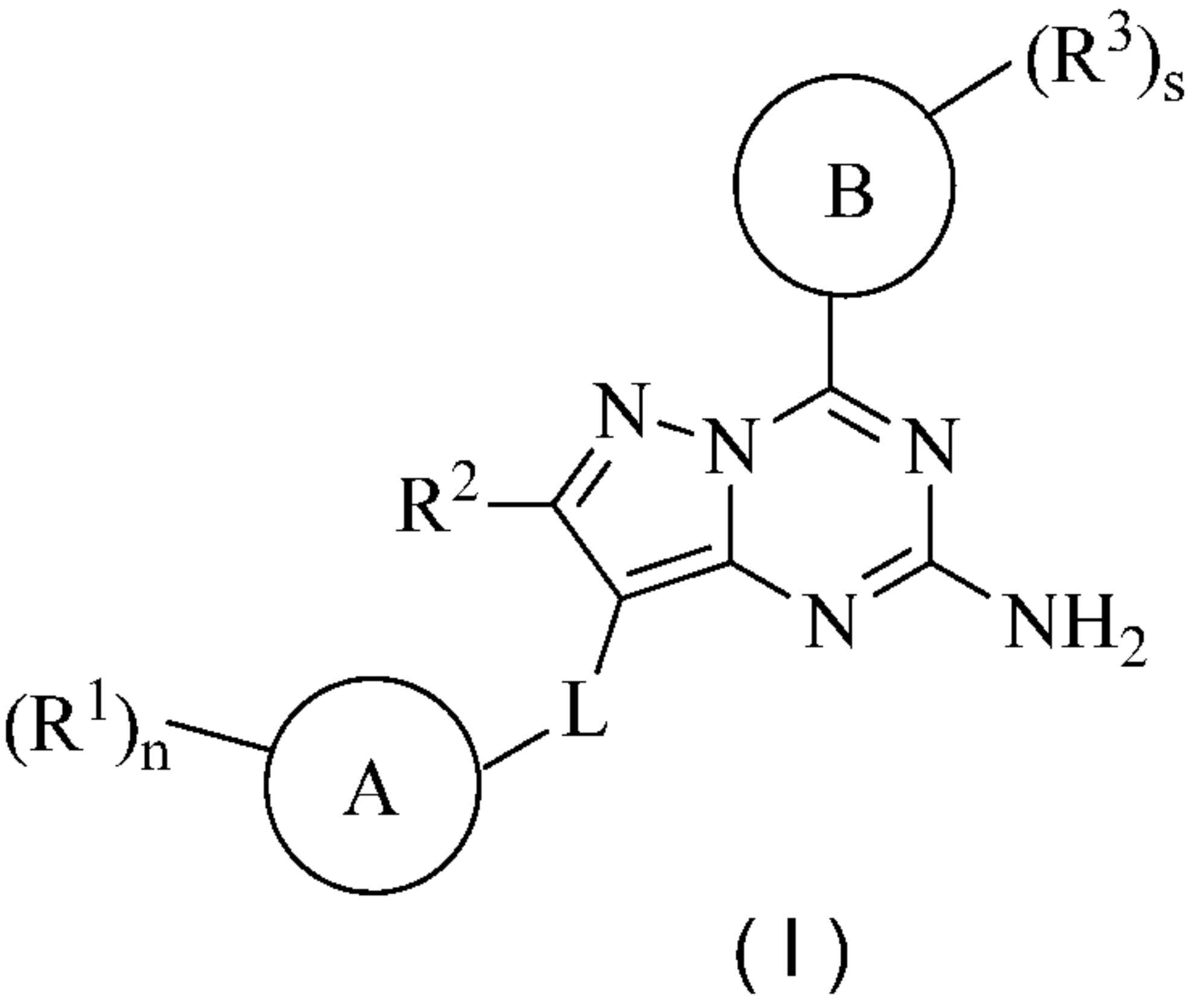
【0006】近來研究顯示，在低血氧性缺氧、發炎、創傷、移植等諸多病理過程中，腺苷A_{2a}受體的活化可以發揮重要的免疫調節作用，這可能與A_{2a}受體在T細胞、B細胞、巨噬細胞、嗜中性球等多種免疫細胞上表現量較高有關。此外，A_{2a}受體的活化可以促使有機體產生免疫耐受性，密切參與了腫瘤細胞「免疫逃逸」或「免疫抑制」的形成，為腫瘤的發生發展創造了有利條件。Lokshin及其同事（*Cancer Res.* 2006 Aug 1; 66(15): 7758-65）證實自然殺手細胞上的A_{2a}受體活化可以通過升高cAMP，活化PKA抑制自然殺手細胞對腫瘤細胞的殺傷。還有研究顯示，活化A_{2a}受體可以促進黑色素瘤A375細胞、纖維母細胞瘤NIH3T3細胞及嗜鉻細胞瘤PC12細胞等腫瘤細胞的增殖，其可能與T細胞上A_{2a}受體的活化可以抑制T細胞活化、增殖、與腫瘤細胞的黏附及對腫瘤細胞產生細胞毒性作用相關；而A_{2a}受體基因剔除的小鼠則可以加強CD8⁺T細胞抗腫瘤的免疫作用，顯著抑制腫瘤的增殖。因此，A_{2a}受體拮抗劑也可用於腫瘤的治療。

【0007】儘管對多種腺苷受體亞型具有顯著生物學活性的化合物可具有治療作用，但它們可導致不想要的副作用。例如腺苷A₁受體在組織缺血/缺氧時，在中樞、循環、消化系統和骨骼肌中，細胞在處於缺氧和低氧的壓力環境時，胞外聚集的腺苷通過活化細胞膜上的A₁受體啟動相應的保護機制，從而增加細胞對缺氧低氧的耐受性。位於免疫細胞上的A₁受體在低氧環境中能促進細胞免疫反應。另外，A₁受體還能降低游離脂肪酸和三酸甘油酯，參與調節血糖。因此，A₁受體的持續阻斷可能會引起有機體組織中各種不良反應的發生(*Chinese Pharmacological Bulletin*, 2008, 24(5), 573-576)。有文獻報導，在動物模型上，阻斷A₁受體將會產生焦慮、覺醒等不良反應(*Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2011, 109(3), 203-7)。在心肌缺血期間，腺苷受體A₃(如Gessi S等人, *Pharmacol. Ther.* 117(1), 2008, 123-140所述)會對心臟的保護發揮作用，A₃受體的持續阻斷可能增加由任何預先存在的或正在發展的缺血性心臟病引起的併發症的可能性，所述缺血性心臟病諸如心絞痛或心臟衰竭。

【0008】目前，雖然已有許多化合物被開發為 A_{2a} 受體的拮抗劑用於治療很多疾病，如 WO2007116106、WO2009080197、WO2009156737、WO2011159302、WO2011095625、WO2014101373、WO2015031221 中所述。

【發明內容】

【0009】本發明的目的在於提供一種化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽：



其中：

L 選自 CR⁴R⁵、O、NH 或 S；

環 A 和環 B 相同或不同，且各自獨立地選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R¹ 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和-Y-R^a；

Y 選自共價鍵或亞烷基；

R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、-OR^c、-COR⁹、-COOR⁹、-OS(O)_mR⁶、芳基和雜芳基；其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和-OS(O)_mR⁶中的一個或多個取代基所取代；

R^c 選自氫原子、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基和雜環基，其中所述的烷基、環烷基和雜環基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

R^2 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^3 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^4 和 R^5 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基和羥烷基；

或者 R^4 和 R^5 一起形成=NH 或=O；

R^6 選自氫原子、鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基和-NR⁷R⁸；

R^7 和 R^8 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

或者 R^7 和 R^8 與相連的氮原子一起形成雜環基，其中所述的雜環基除含有 1 個氮原子之外，還任選含有 1~2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且所述的雜環基任選被選自烷基、烷氧基、氧代基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^9 選自氫原子、烷基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

n 為 0、1、2、3 或 4；

s 為 0、1、2 或 3；且

m 為 1 或 2。

【0010】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混

合物形式或其可藥用的鹽，其中 R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、芳基和雜芳基，其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代；其他基團的定義如本發明中所述。

【0011】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自 $-\text{Y}-\text{R}^a$ ； Y 選自共價鍵或亞烷基；

當 Y 為共價鍵時， R^a 選自氫原子、鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、芳基和雜芳基；其中所述的烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代；

當 Y 為亞烷基時， R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、芳基和雜芳基；其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代；

其他基團如本發明中所定義。

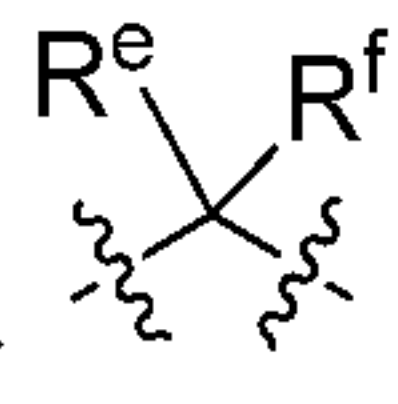
【0012】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自 $-Y-R^a$ ；
Y 選自共價鍵或亞烷基；

當 Y 為共價鍵時， R^a 選自氫原子、鹵素、 $-\text{COR}^9$ 或 $-\text{COOR}^9$ ；

當 Y 為亞烷基時， R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、芳基和雜芳基；其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代；

其他基團如本發明中所定義。

【0013】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自 $-Y-R^a$ ；

Y 選自共價鍵或亞烷基，所述的亞烷基為 ，其中 R^e 和 R^f 各自獨立地為氫或烷基；

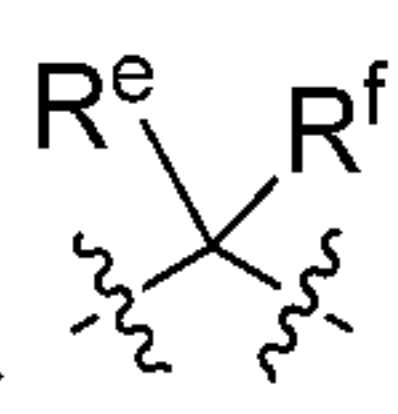
當 Y 為共價鍵時， R^a 選自氫原子、鹵素、 $-\text{COR}^9$ 或 $-\text{COOR}^9$ ；

當 Y 為亞烷基時， R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、芳基和雜芳基；其

中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代；

其他基團如本發明中所定義。

【0014】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自 $-\text{Y}-\text{R}^a$ ；

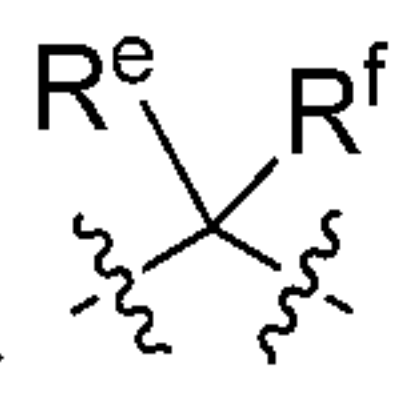
Y 選自共價鍵或亞烷基，所述的亞烷基為 ，其中 R^e 和 R^f 各自獨立地為氫或烷基；

當 Y 為共價鍵時， R^a 選自氫原子、 $-\text{COR}^9$ 或 $-\text{COOR}^9$ ；

當 Y 為亞烷基時， R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、芳基和雜芳基；其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代；

其他基團如本發明中所定義。

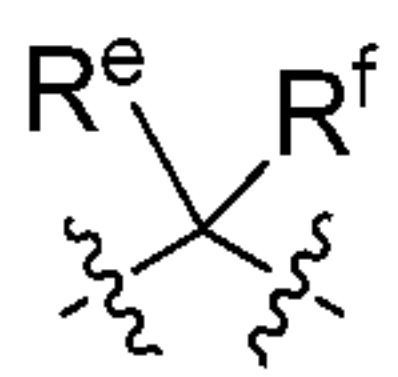
【0015】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自 $-\text{Y}-\text{R}^a$ ；

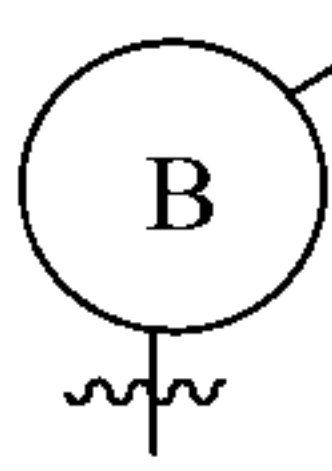
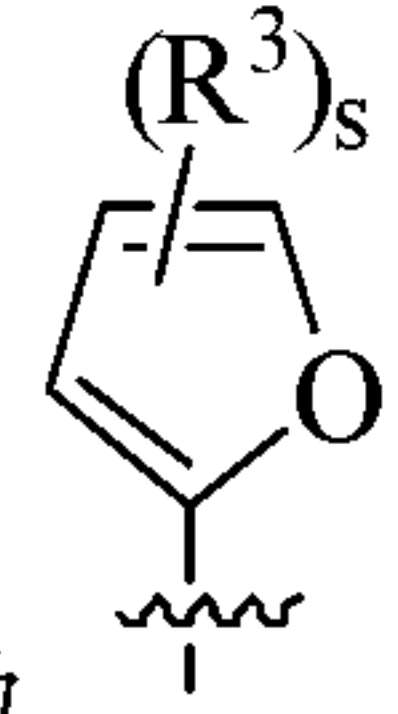
Y 選自共價鍵或亞烷基，所述的亞烷基為 ，其中 R^e和 R^f各自獨立地為氫或烷基；

當 Y 為共價鍵時，R^a選自氫原子、-COR⁹或-COOR⁹；

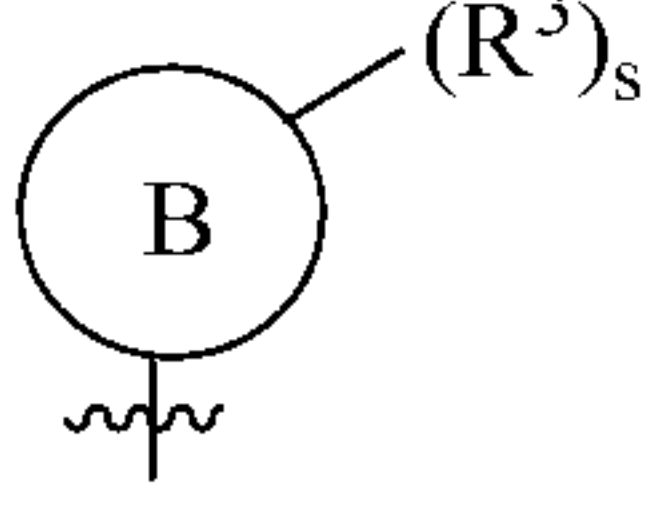
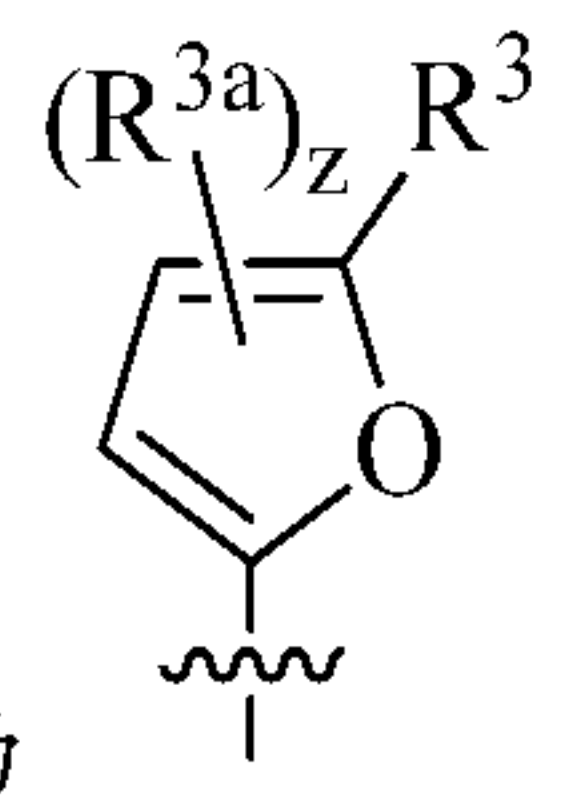
當 Y 為亞烷基時，R^a選自氫原子、烷基、烷氧基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、-OR^c、-COR⁹、-COOR⁹和-OS(O)_mR⁶；其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基和雜環基氧基各自獨立地任選被選自烷基、烷氧基、羥基、羥烷基和-OS(O)_mR⁶中的一個或多個取代基所取代；

其他基團如本發明中所定義。

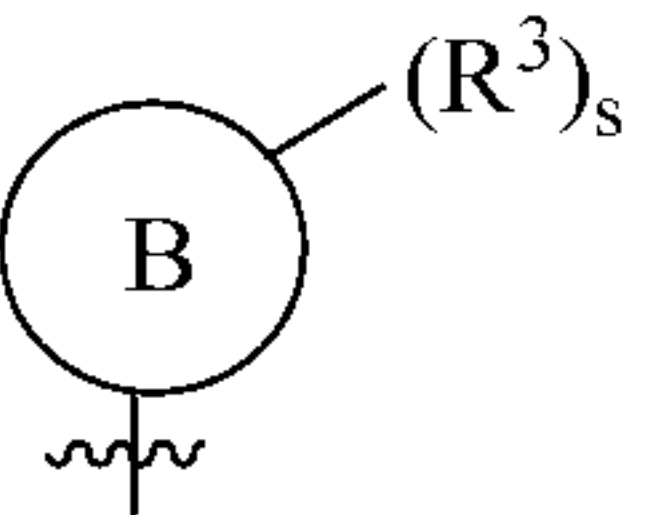
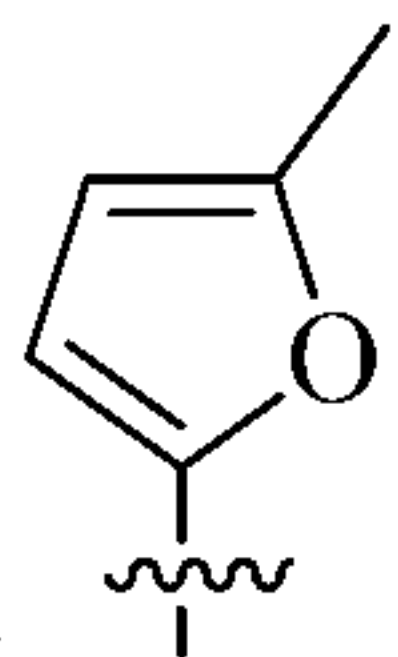
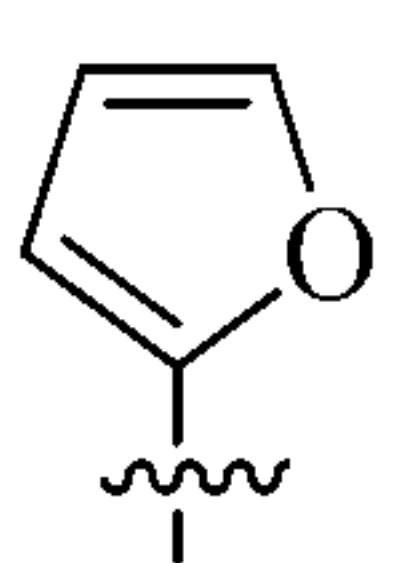
【0016】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中Y為共價鍵或亞烷基，所述的亞烷基為 ，其中R^e和R^f各自獨立地為氫或烷基；其他基團如本發明中所定義。

【0017】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中  為 ，其他基團如本發明中所定義。

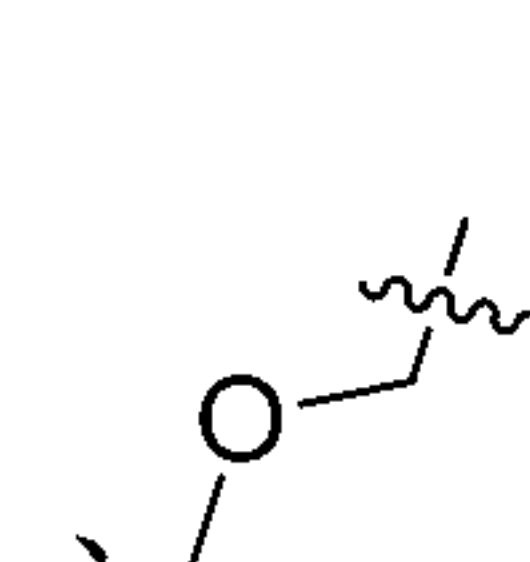
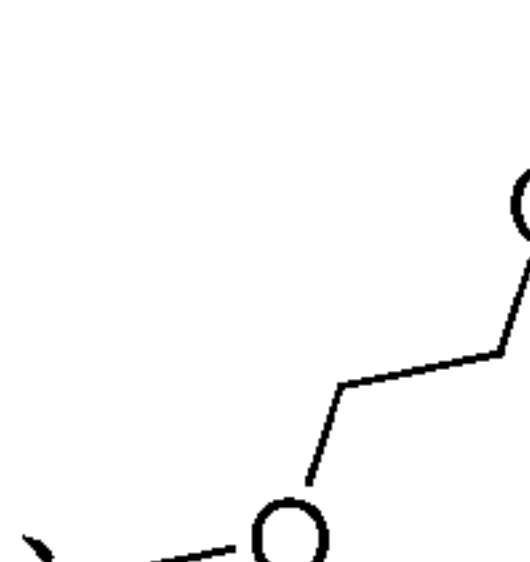
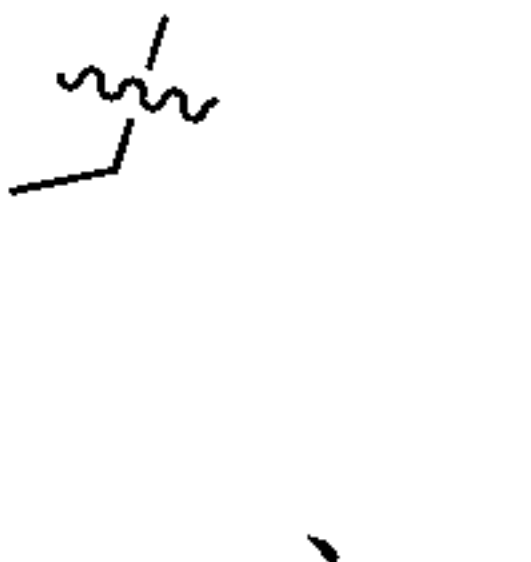
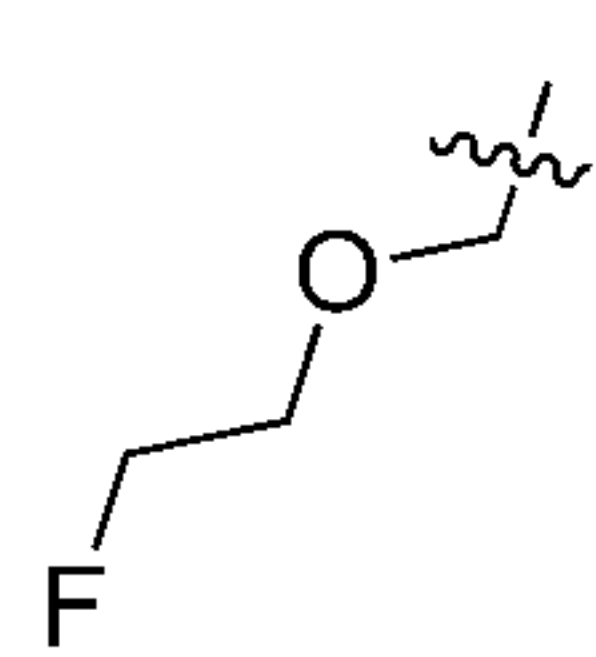
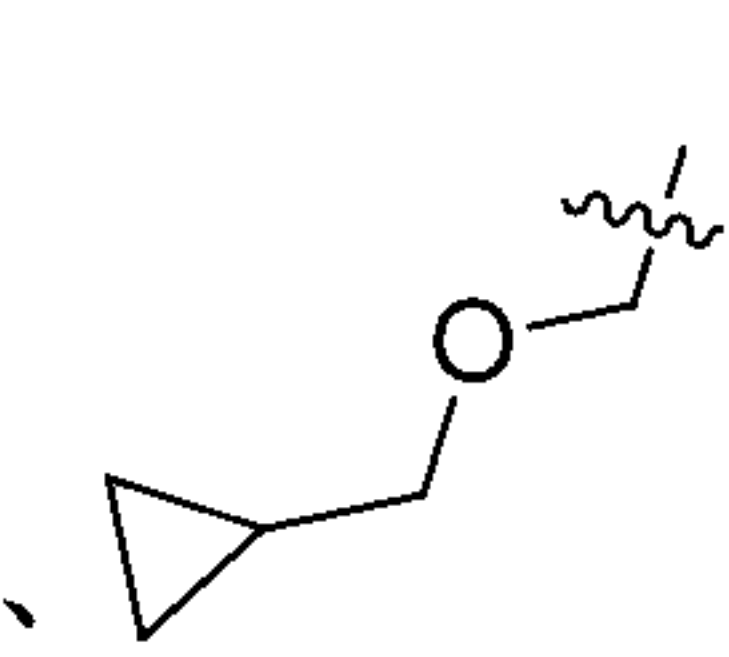
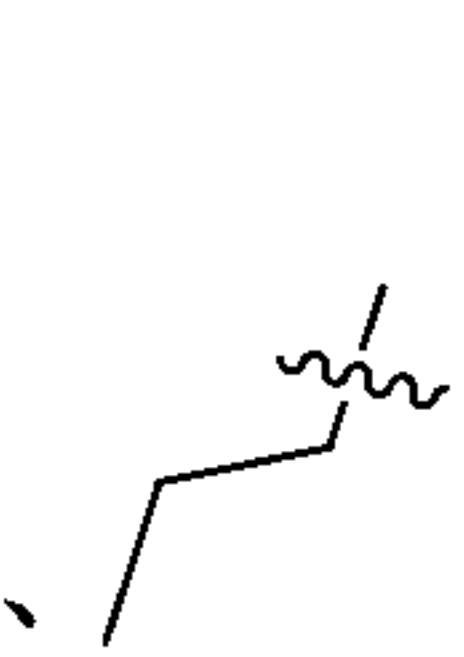
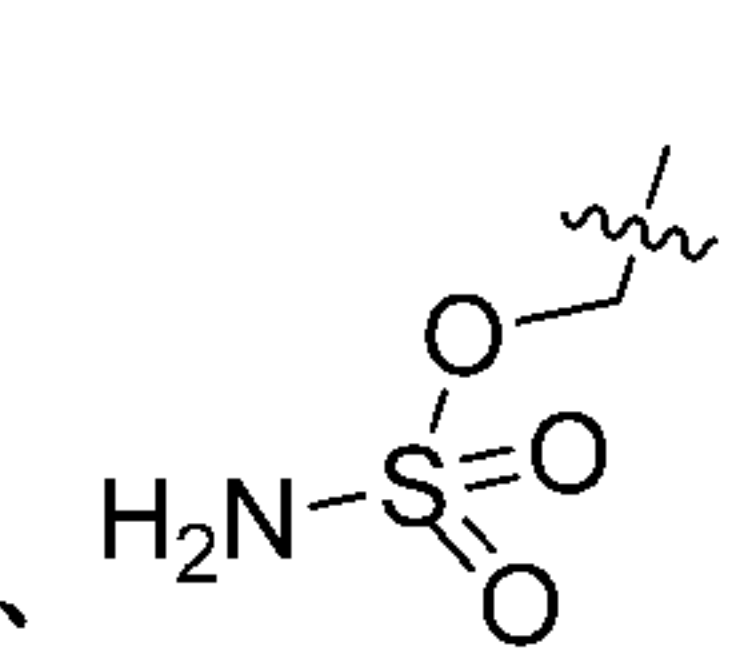
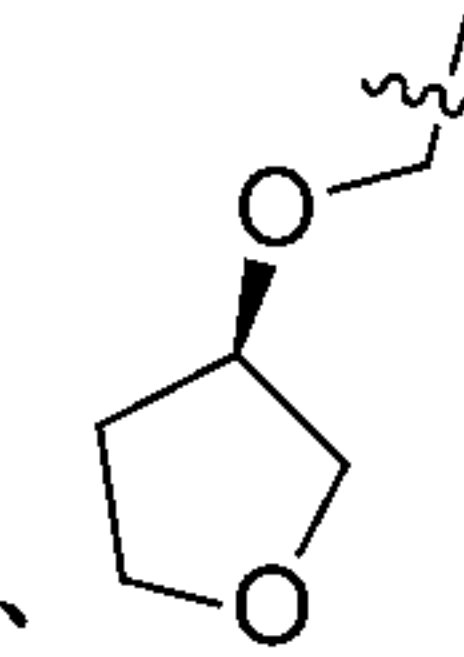
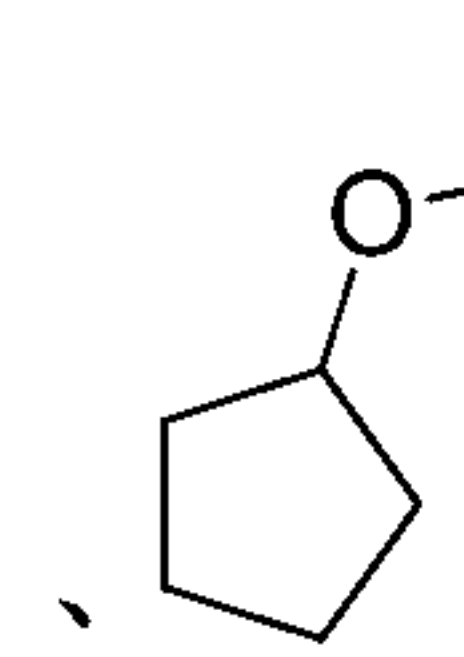
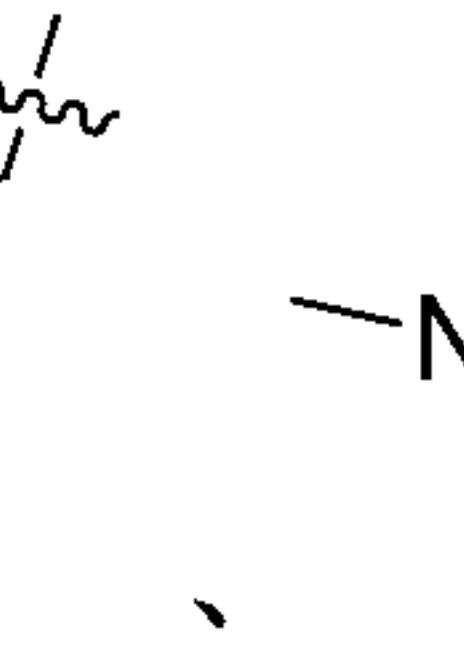
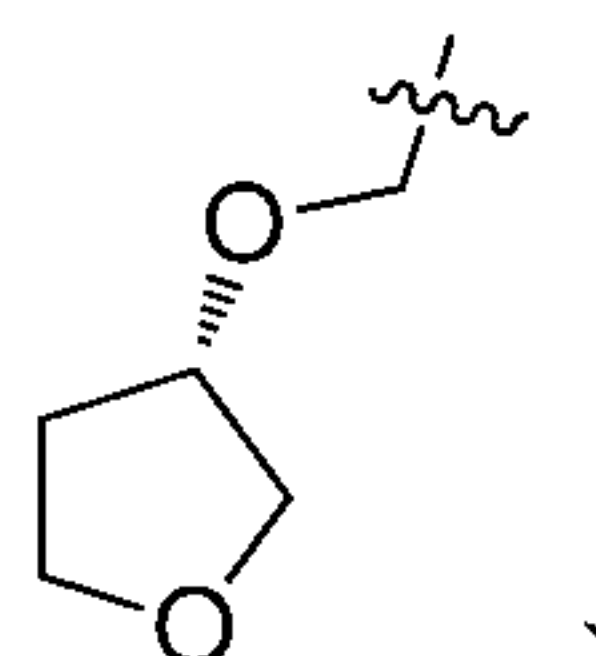
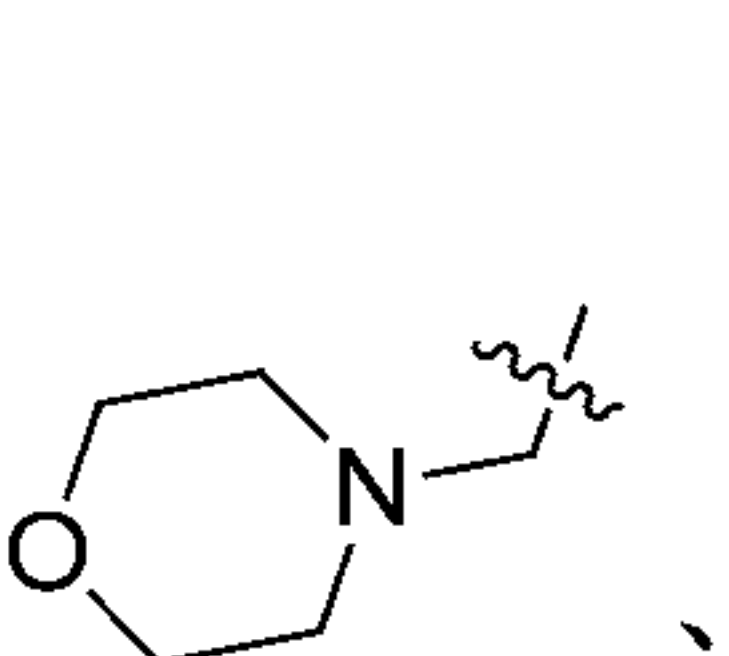
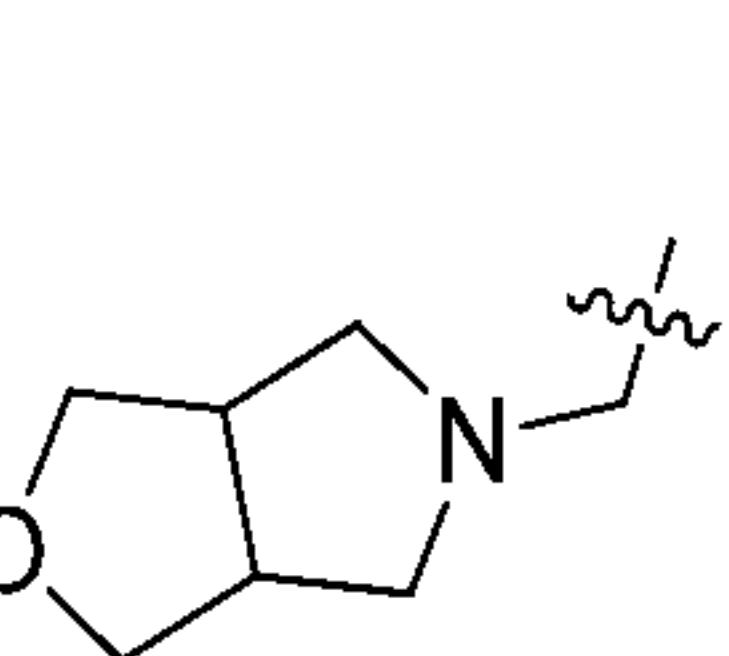
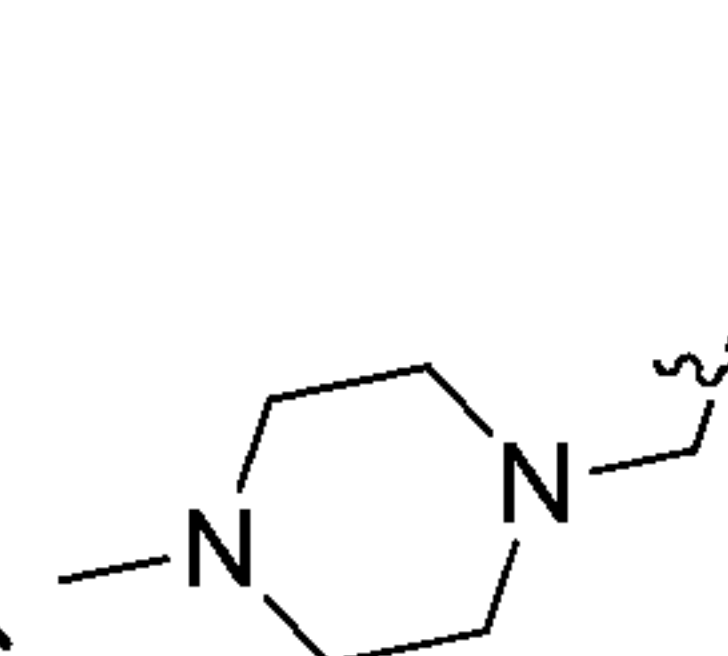
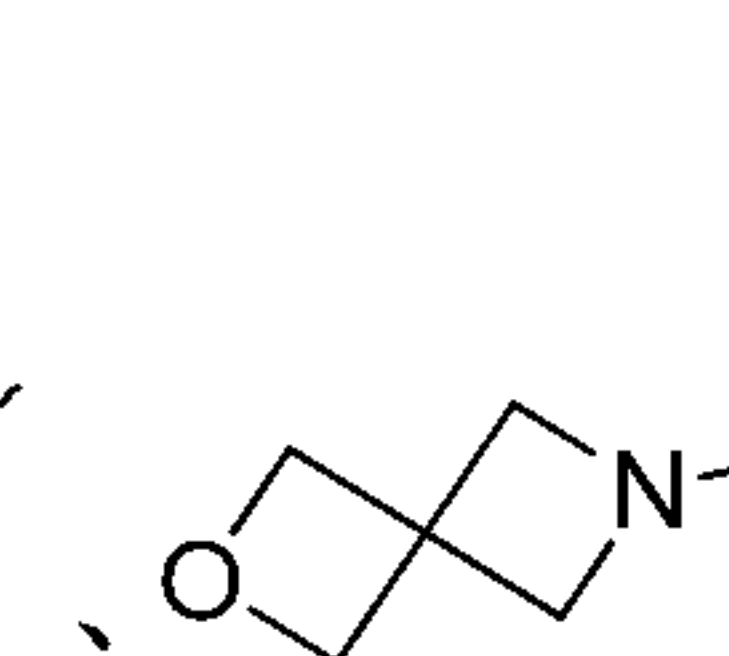
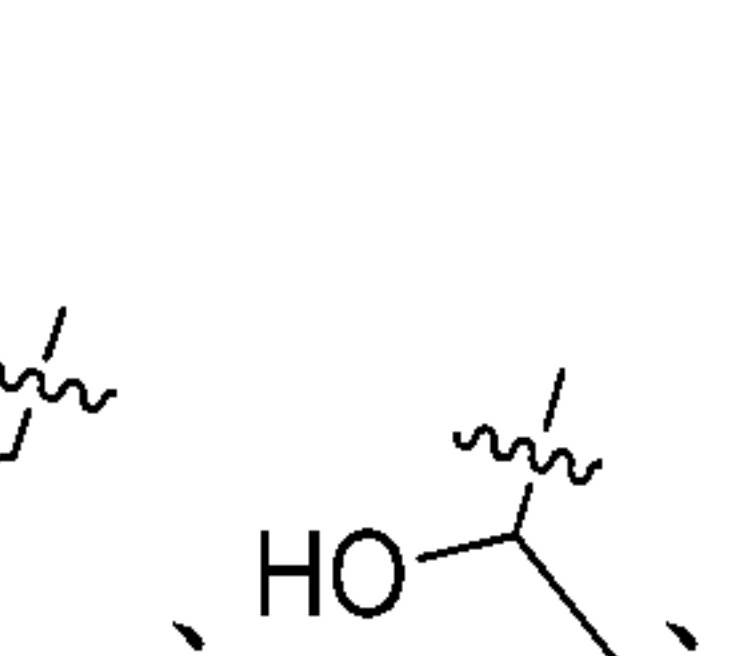
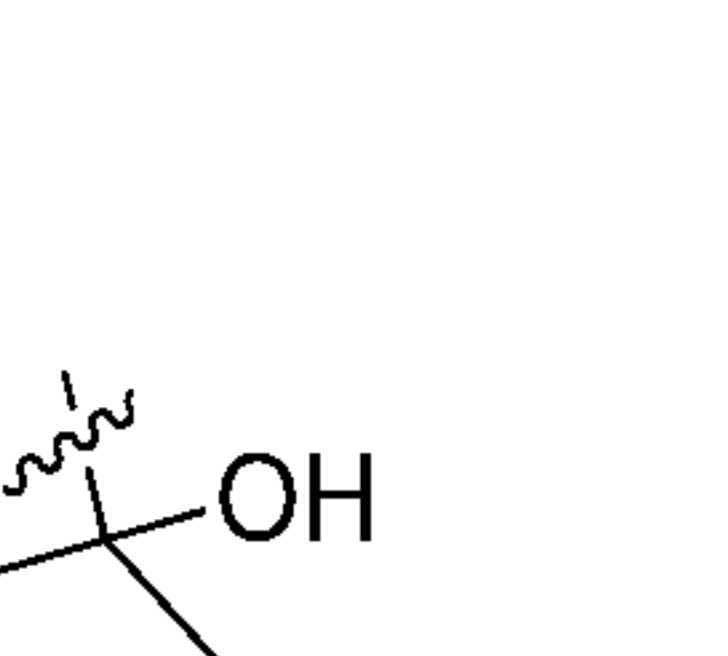
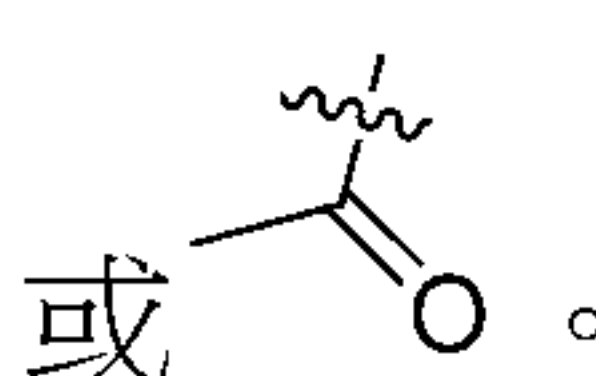
【0018】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(IV)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或

其混合物形式或其可藥用的鹽，其中  為 , 其中 R^{3a} 的定義如 R^3 , z 為 0、1 或 2, 其他基團如本發明中所定義。

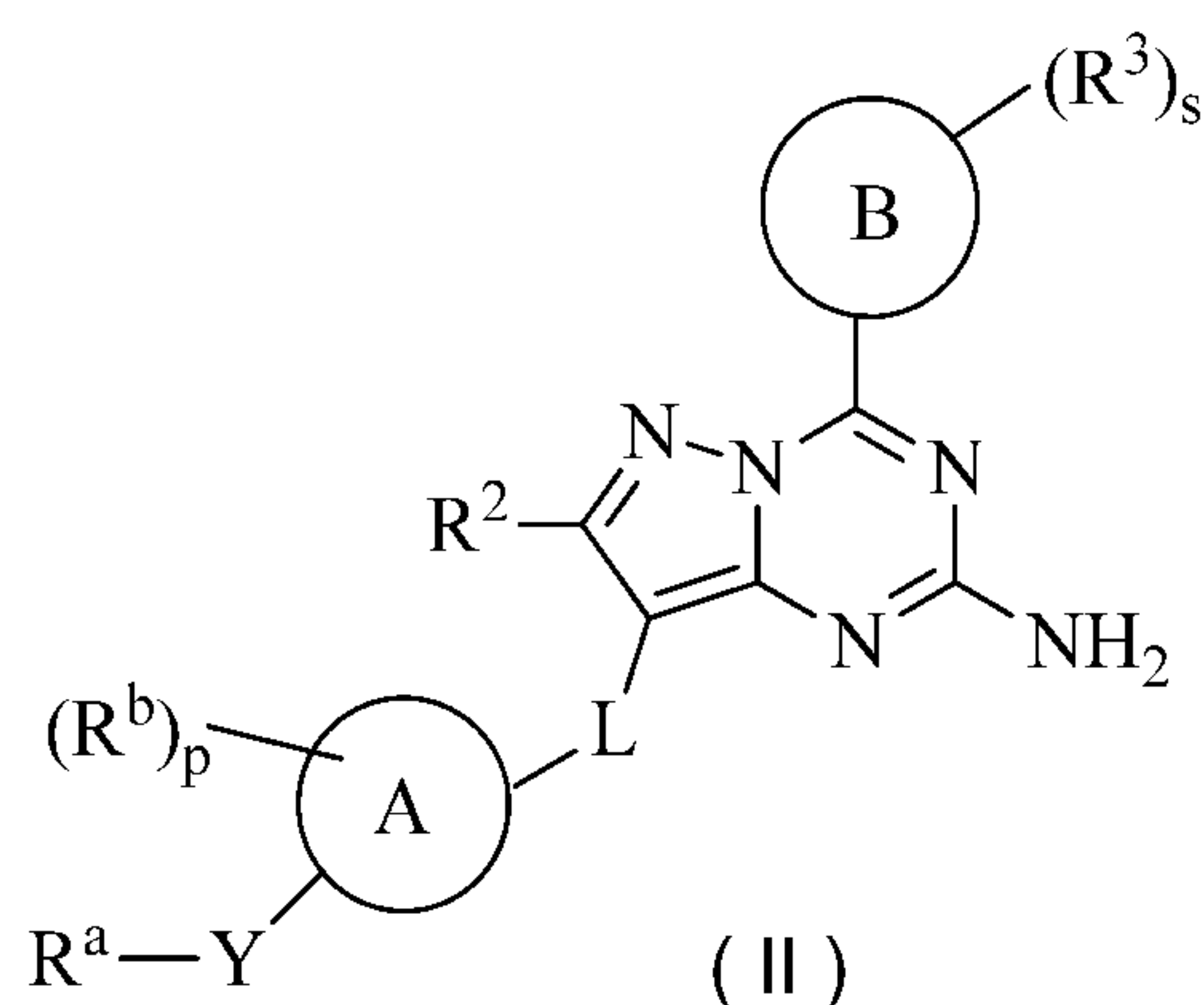
【0019】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(IV)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或

其混合物形式或其可藥用的鹽，其中  為  或 , 其他基團如本發明中所定義。

【0020】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混

合物形式或其可藥用的鹽，其中 $-Y-R^a$ 為氟、、、、、、、、、、、、、、、、、、
或 。

【0021】在本發明一些優選的實施方式中，化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，所述的化學式(I)所示的化合物為化學式(II)所示的化合物：



其中：

R^b 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基；

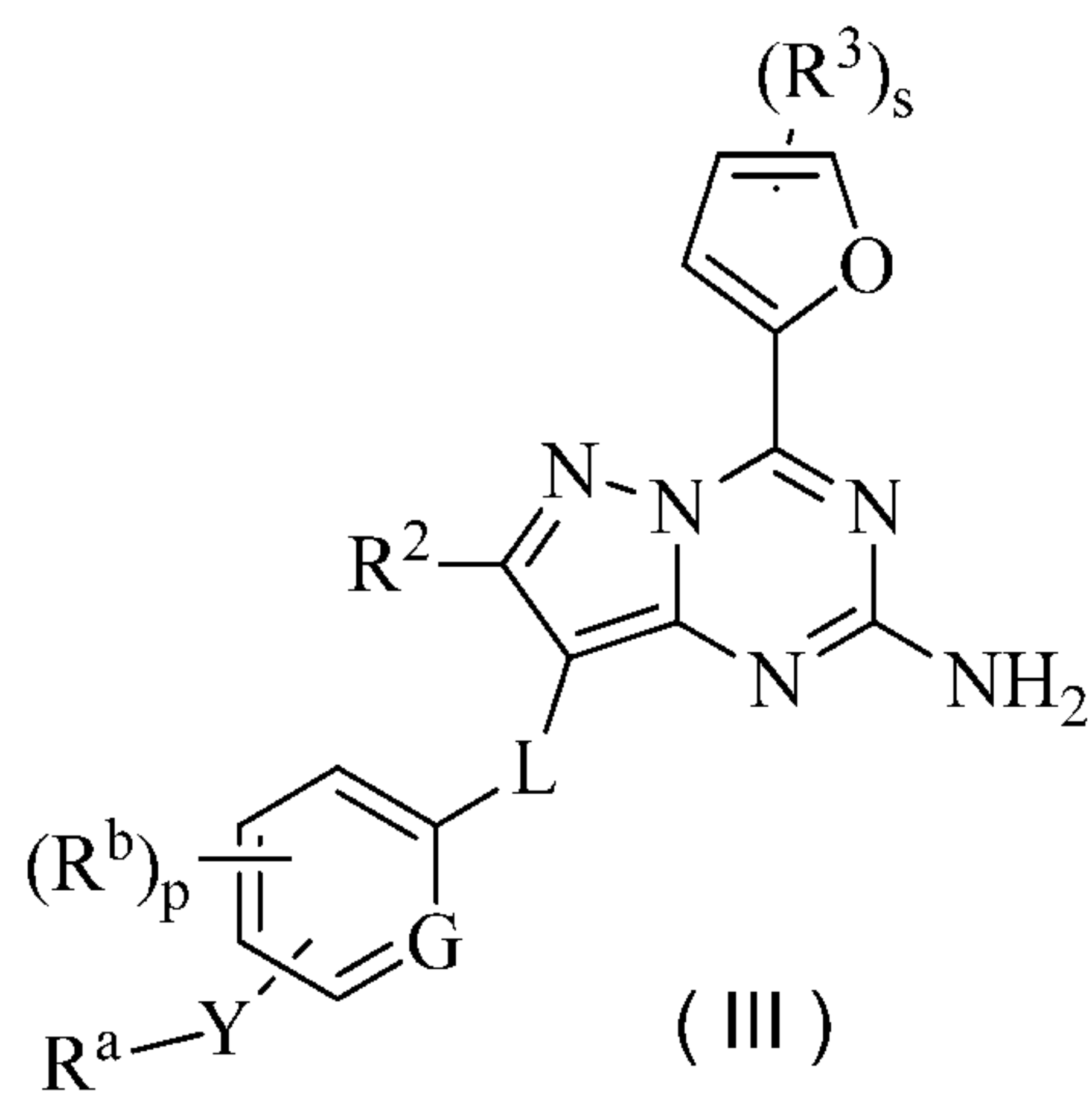
p 為 0、1、2 或 3；

環A、環B、L、Y、 R^a 、 R^2 、 R^3 和 s 如化學式(I)中所定義。

【0022】在本發明一些優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的環A和環B相同或不同，且各自獨立地為芳基或雜芳基，優選選自苯基、吡啶基、呋喃基或噻吩基。

【0023】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的環A為苯基或吡啶基，和/或，環B為呋喃基。

【0024】在本發明一些優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為化學式(III)所示的化合物：

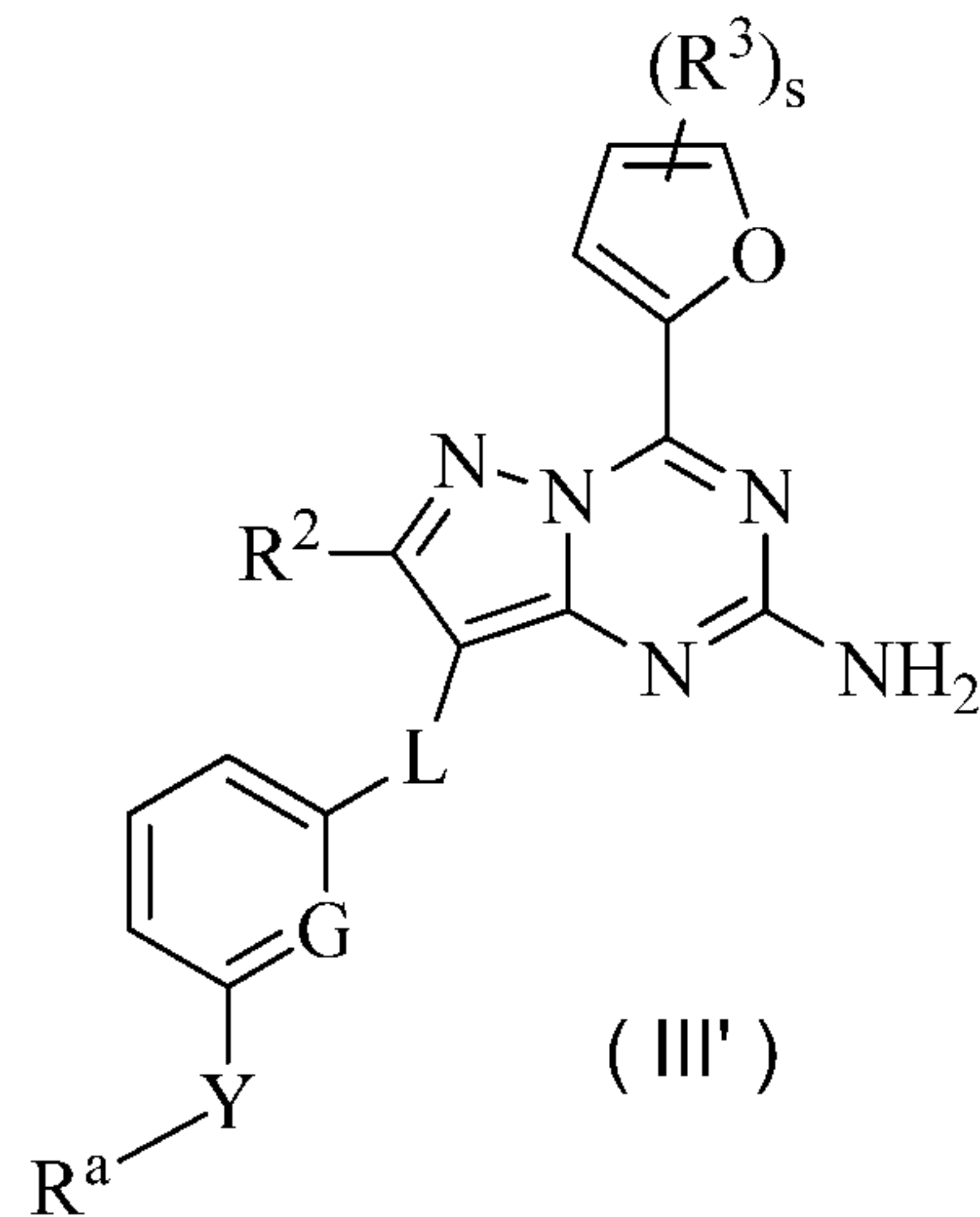


其中：

G 選自 C、CH 或 N；

L、Y、R^a、R^b、R²、R³、p和s如化學式(II)中所定義。

【0025】在本發明一些優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為化學式(III')所示的化合物：



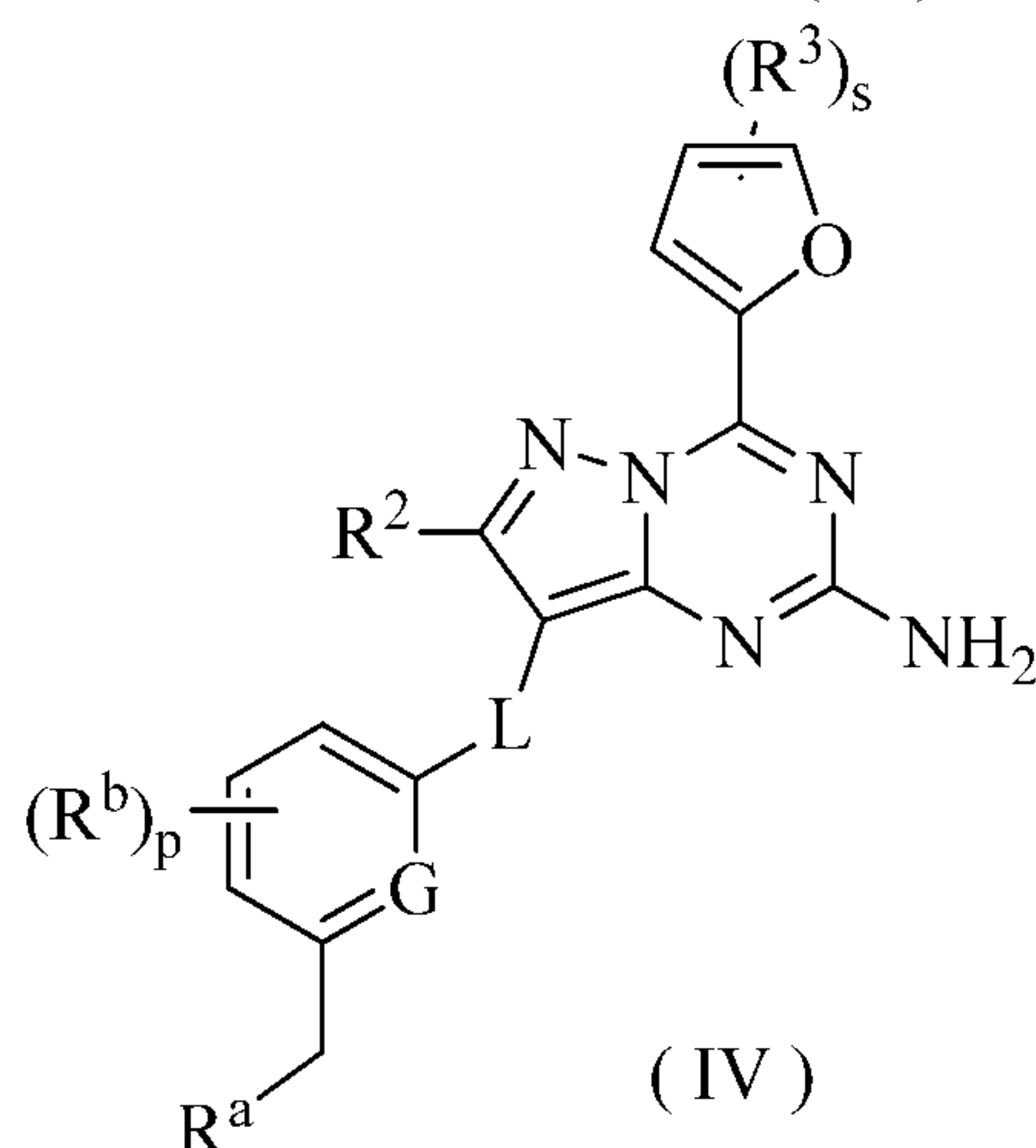
其中：

G 選自 C、CH 或 N；

L、Y、R^a、R²、R³和 s 如化學式(I)中所定義。

【0026】在本發明一些優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的-Y-為共價鍵或-CH₂-。

【0027】在本發明一些優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為化學式(IV)所示的化合物：



其中：

G 選自 C、CH 或 N；

L、R^a、R^b、R²、R³、p 和 s 如化學式(I)中所定義。

【0028】在本發明一些優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的L選自CR⁴R⁵、O、NH或S；R⁴和R⁵為氫原子；或者R⁴和R⁵一起形成=NH。

【0029】在本發明一些優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的R²選自氫原子、鹵素或烷基，優選為氫原子。

【0030】在本發明一個優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的R³選自氫原子、鹵素或烷基，優選為氫原子或C₁₋₆烷基。

【0031】在本發明的一些實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基和 $-OS(O)_mR^6$ ；其中所述的烷基、烷氧基、雜環基、雜環基烷基和雜環基氧基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基和環烷基中的一個或多個取代基所取代； R^6 為烷基或胺基。

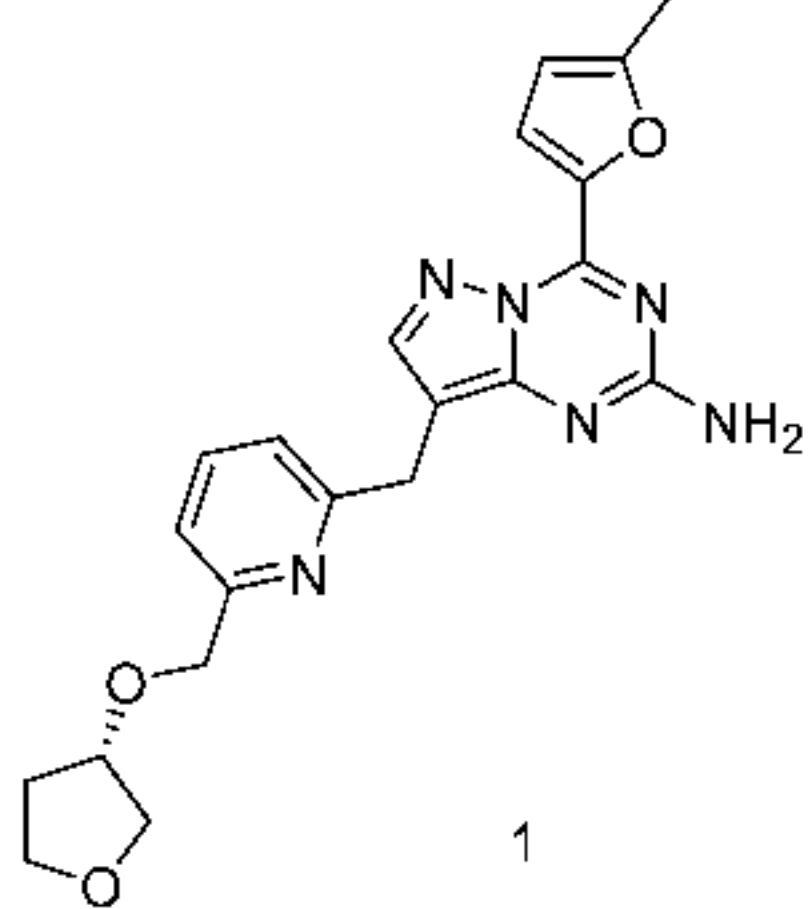
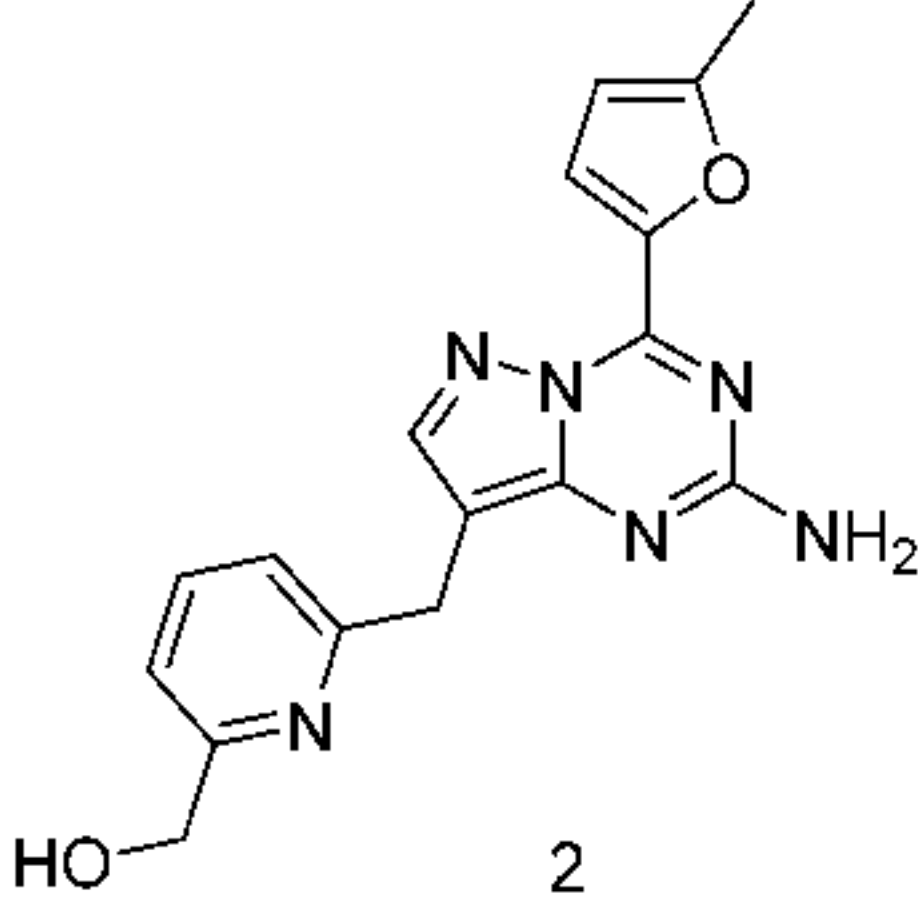
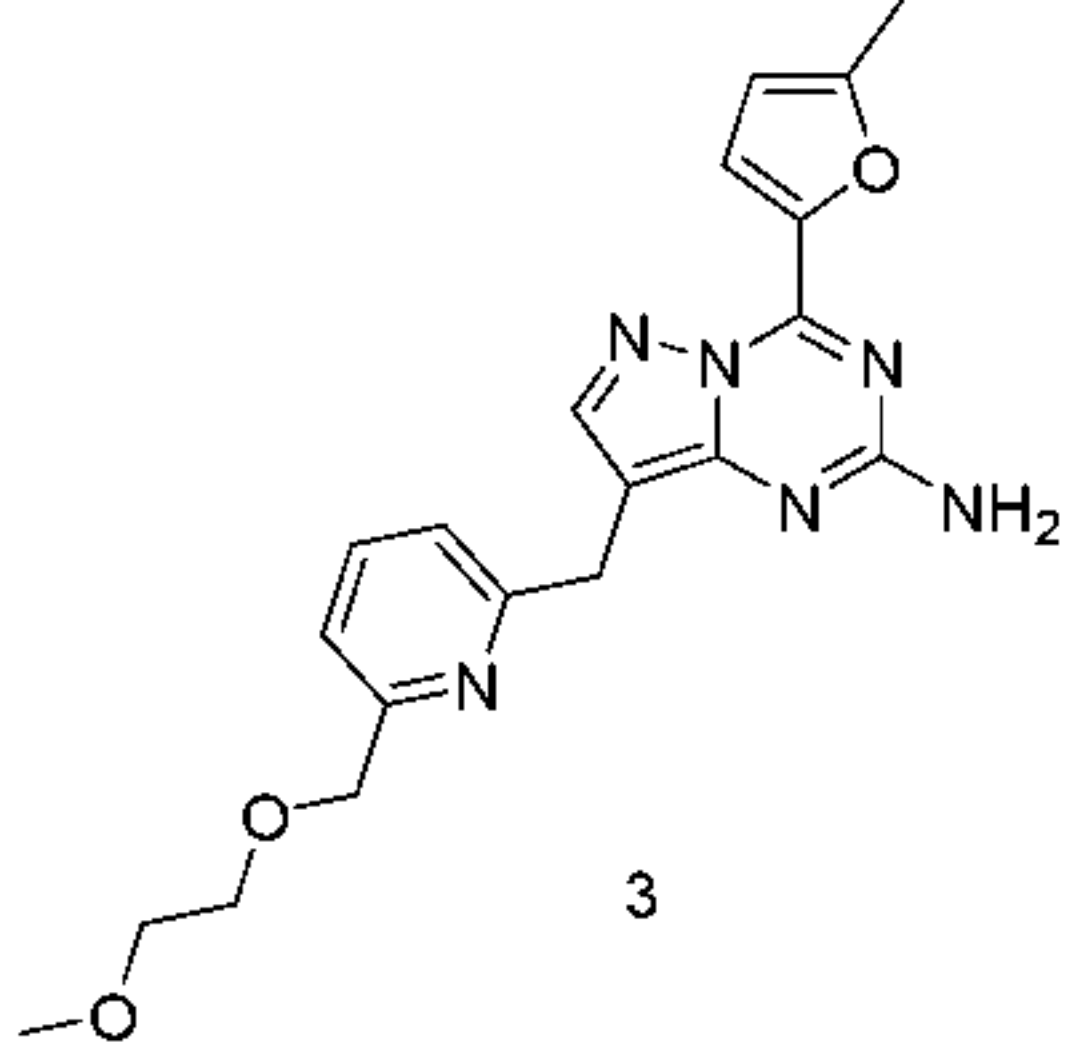
【0032】在本發明一個優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-OR^c$ 、 $-COR^9$ 、 $-COOR^9$ 和 $-OS(O)_mR^6$ ；其中所述的烷基、烷氧基、雜環基、雜環基烷基和雜環基氧基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基和環烷基中的一個或多個取代基所取代； R^6 為烷基或胺基； R^c 選自氫原子、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基和雜環基，其中所述的烷基、環烷基和雜環基各自獨立地任選被選自烷氧基、羥烷基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代； R^9 為烷基。

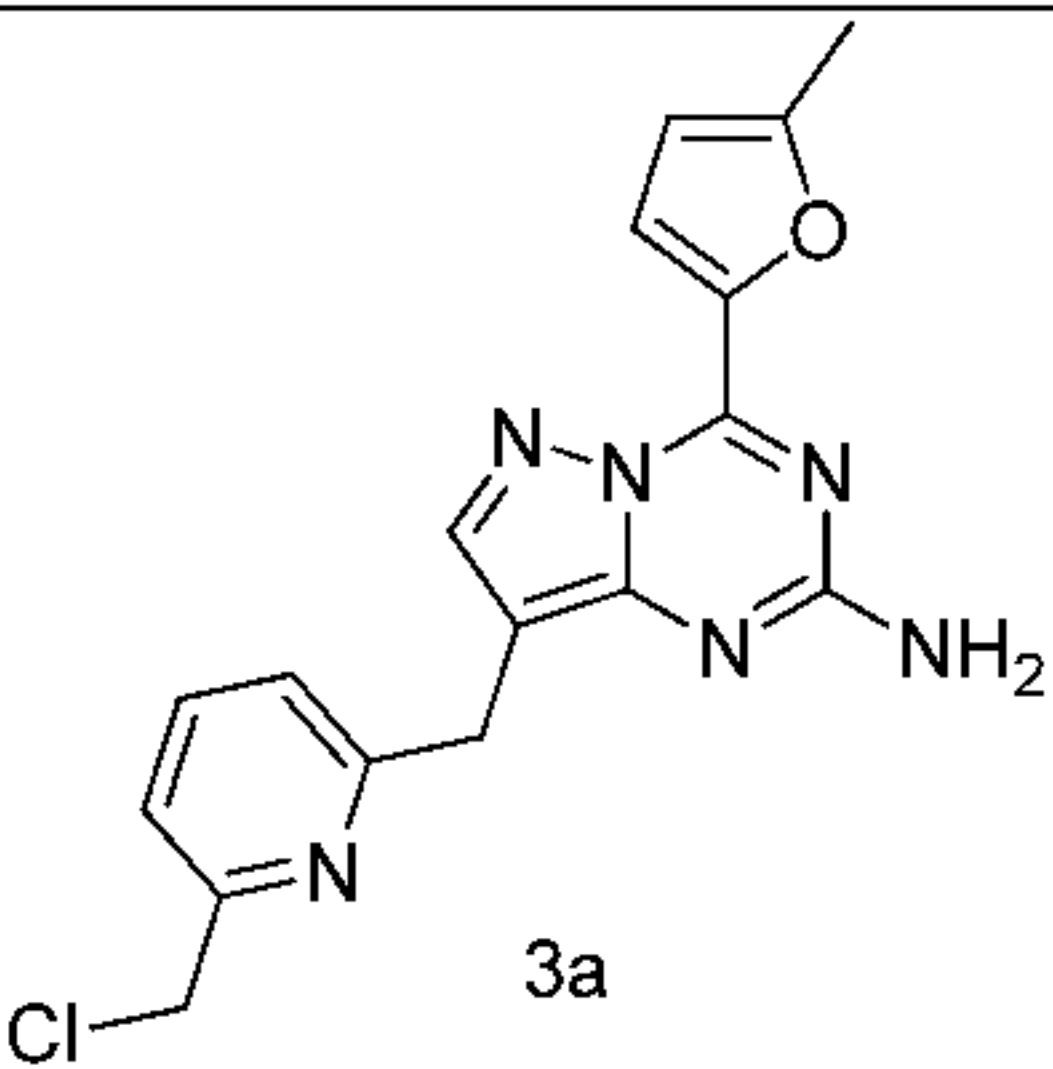
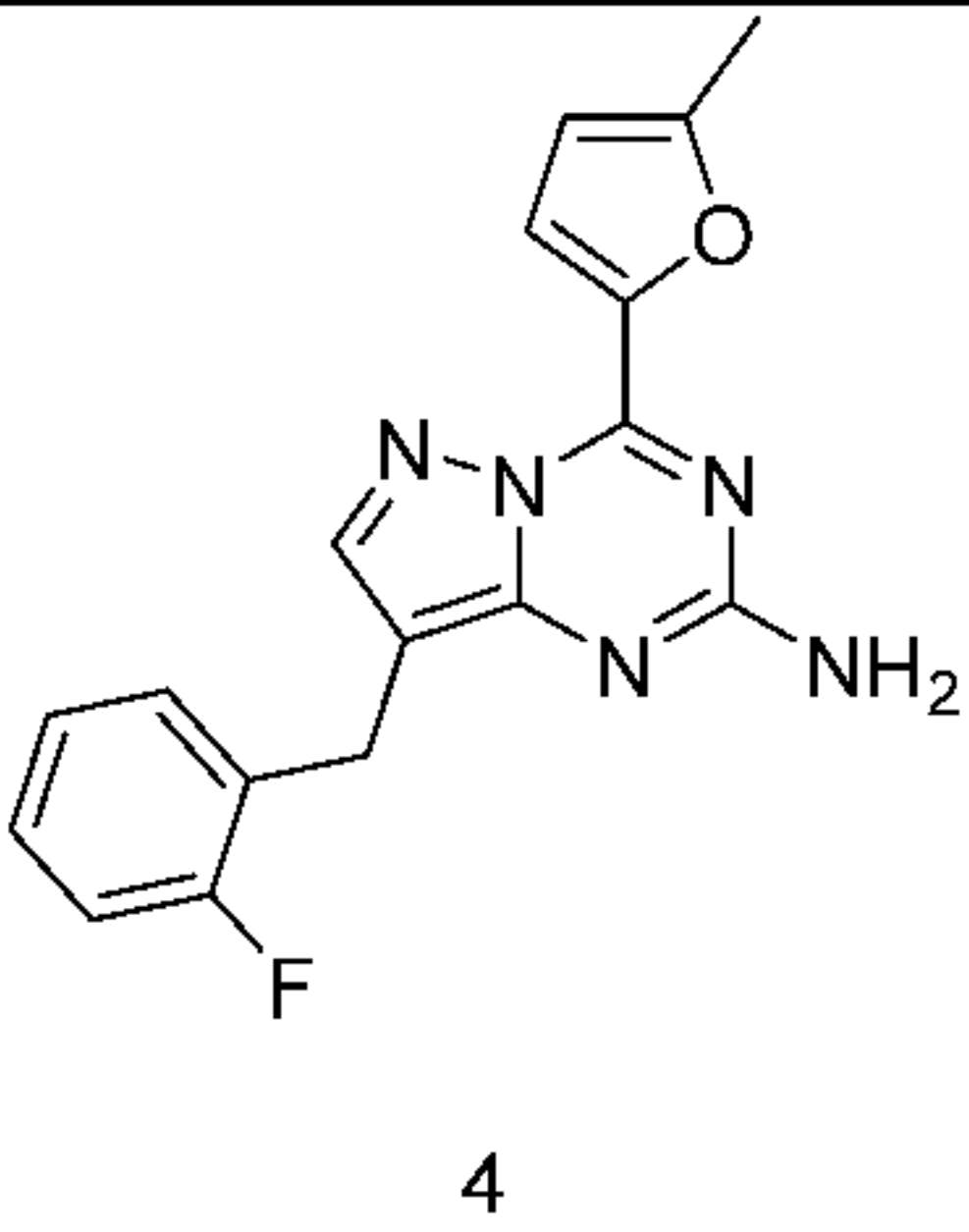
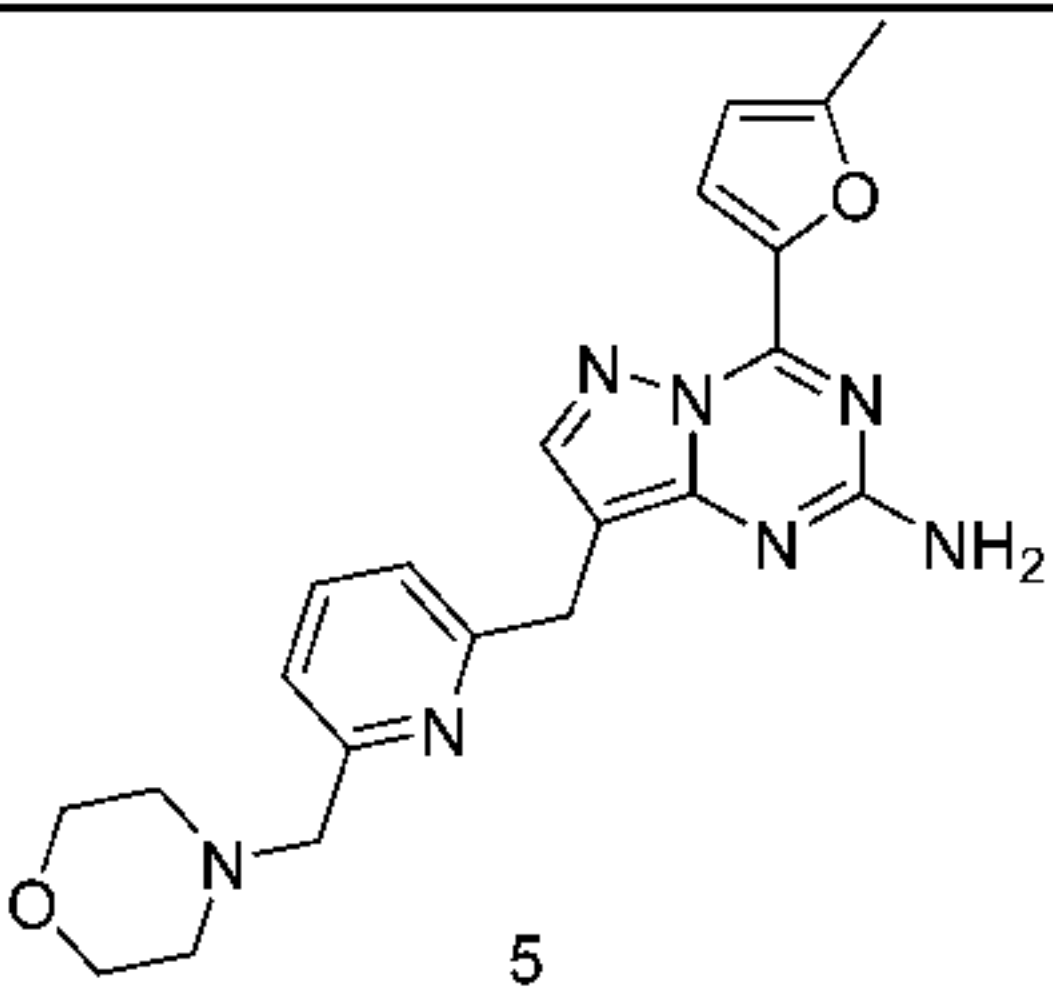
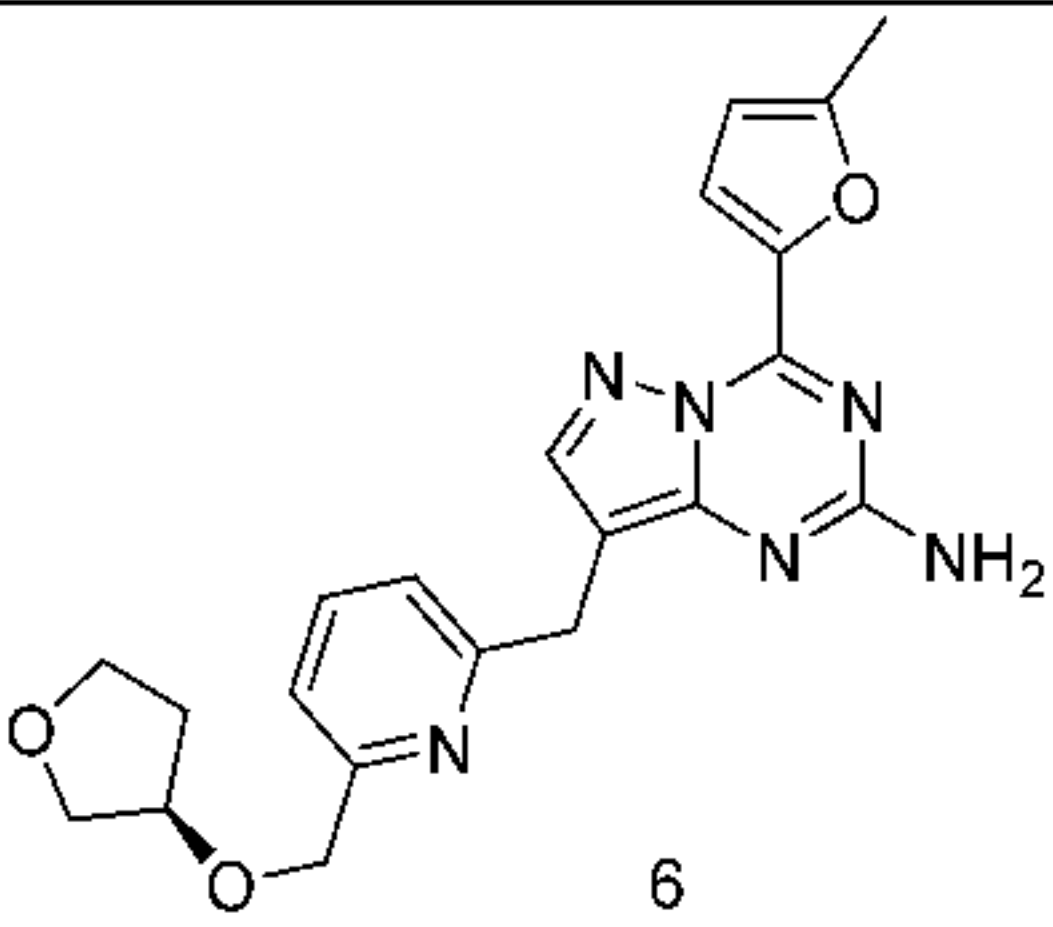
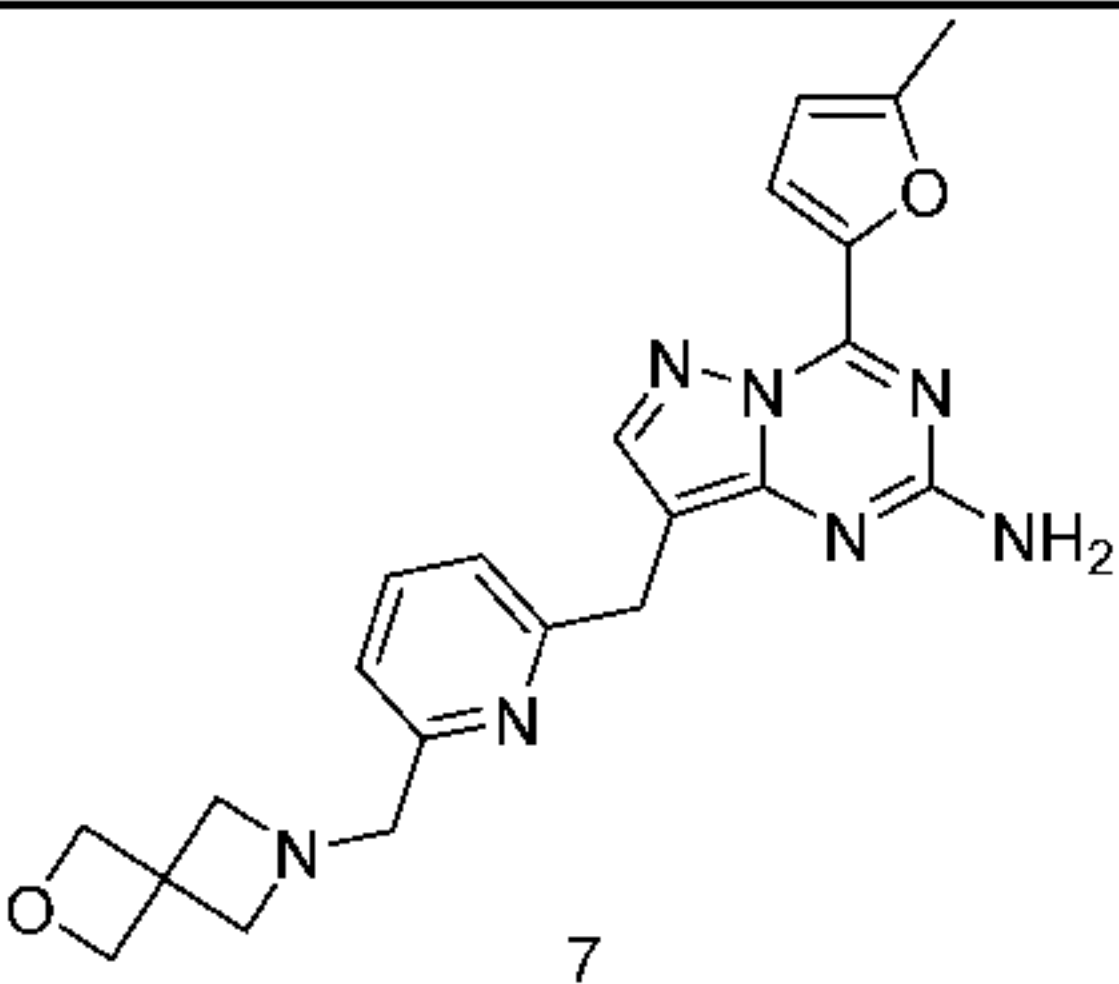
【0033】在本發明一個優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、羥烷基、雜環基、 $-OR^c$ 、 $-COR^9$ 、 $-COOR^9$ 和 $OS(O)_mR^6$ ，其中所述的烷基和雜環基任選被選自烷基、羥基和氧代基中的一個或多個取代基所取代； R^c 選自氫原子、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基和雜環基，其中所述的烷

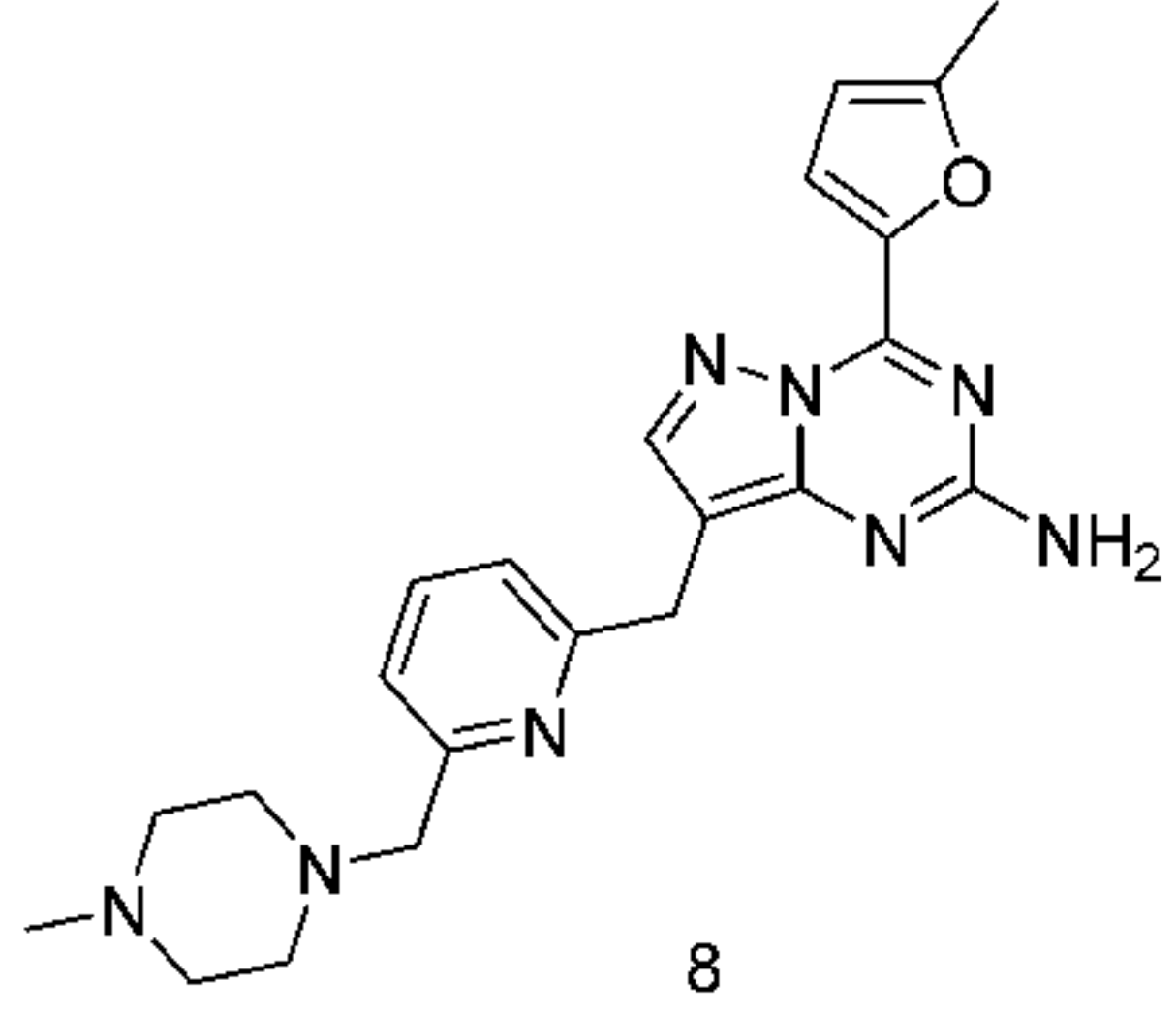
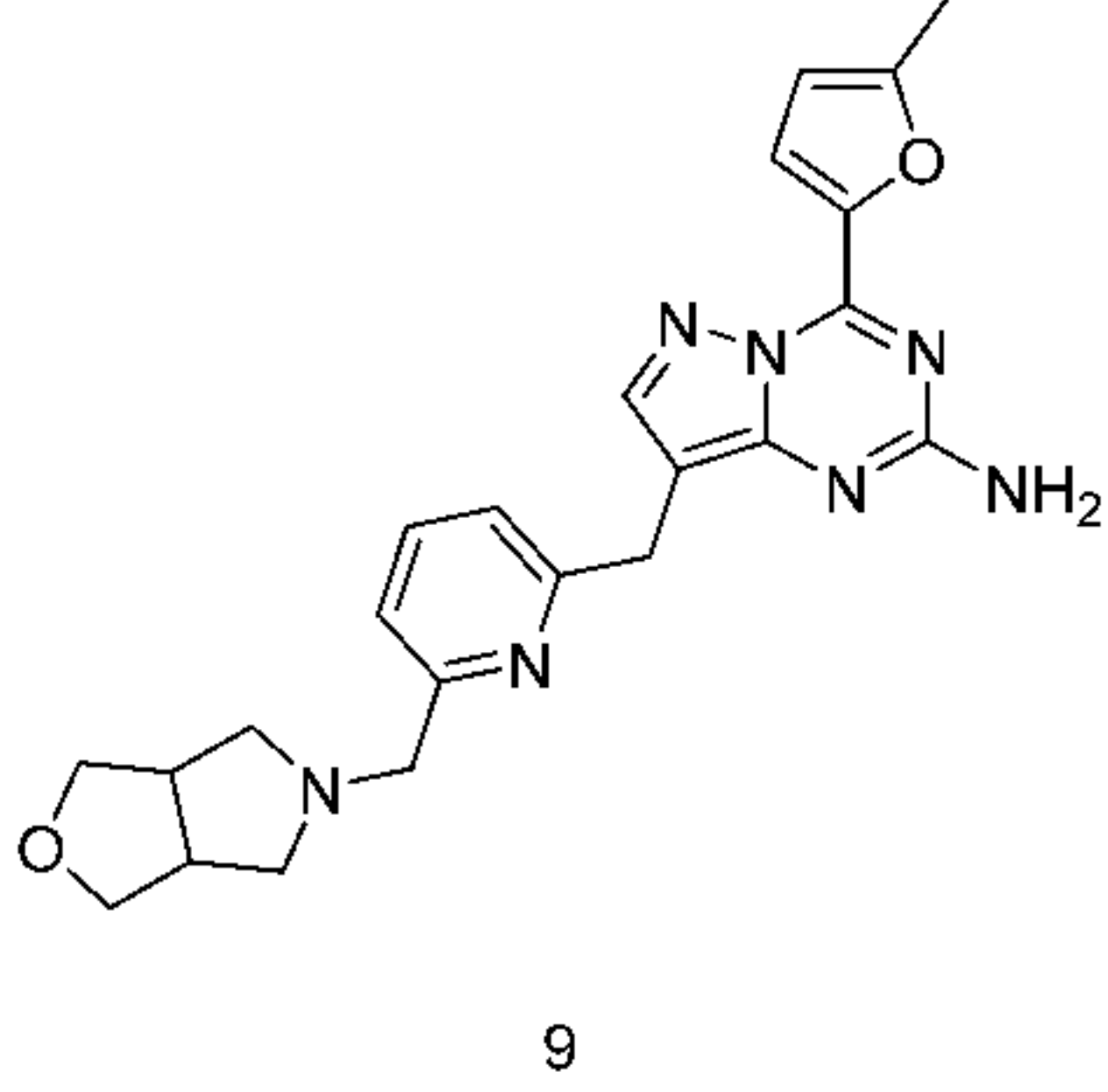
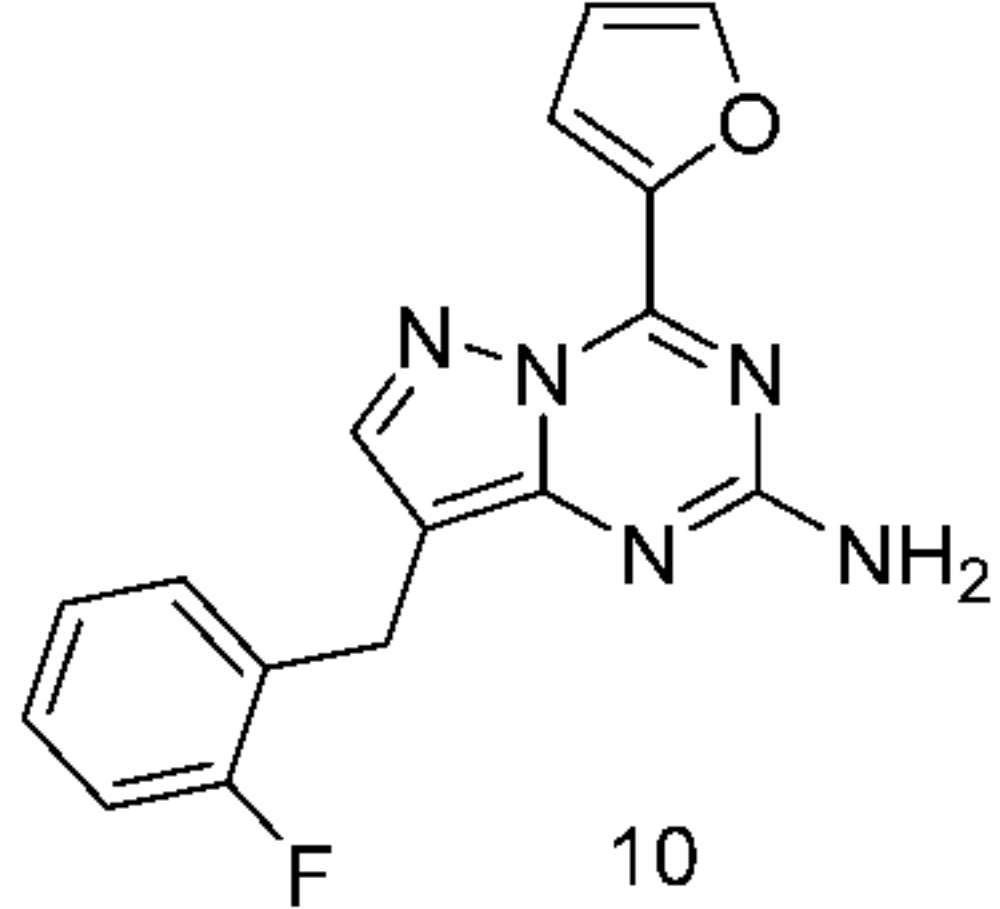
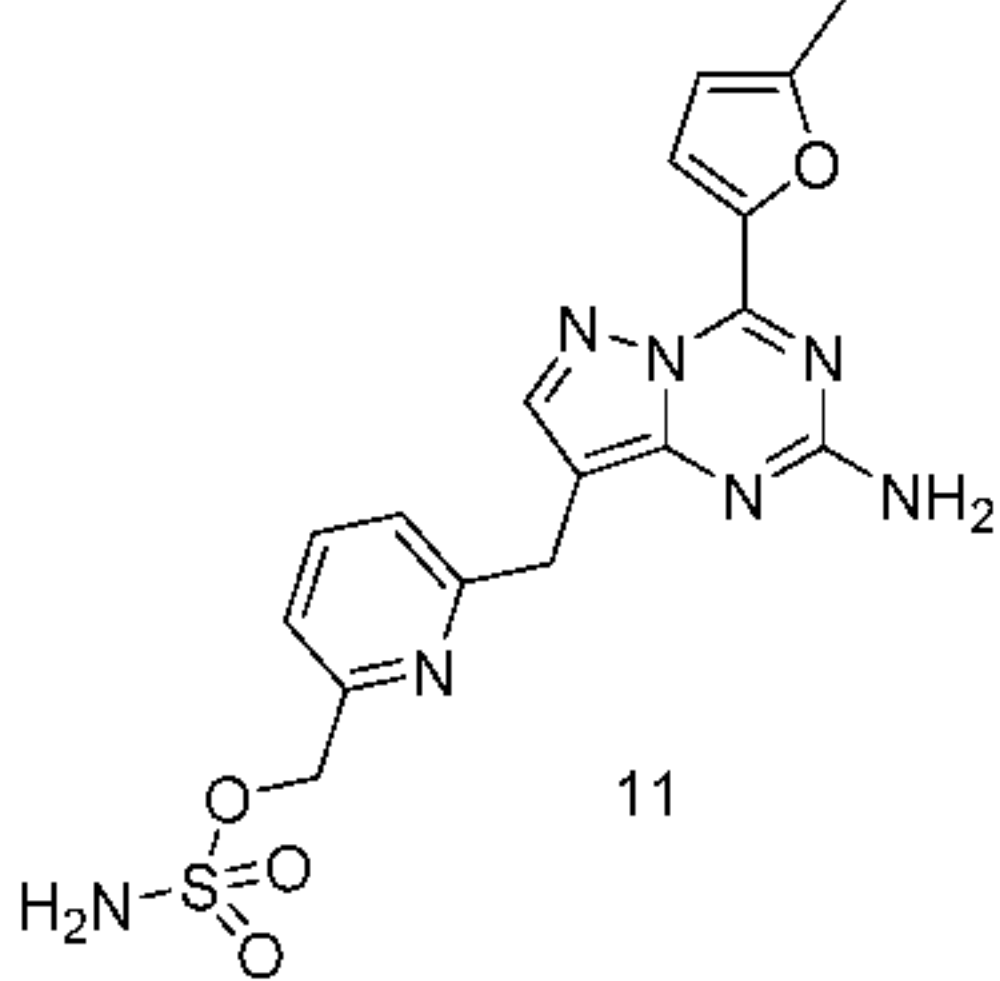
基、環烷基和雜環基各自獨立地任選被選自烷基、烷氧基、羥基和環烷基中的一個或多個取代基所取代；R⁶ 為烷基或胺基；R⁹ 為烷基。

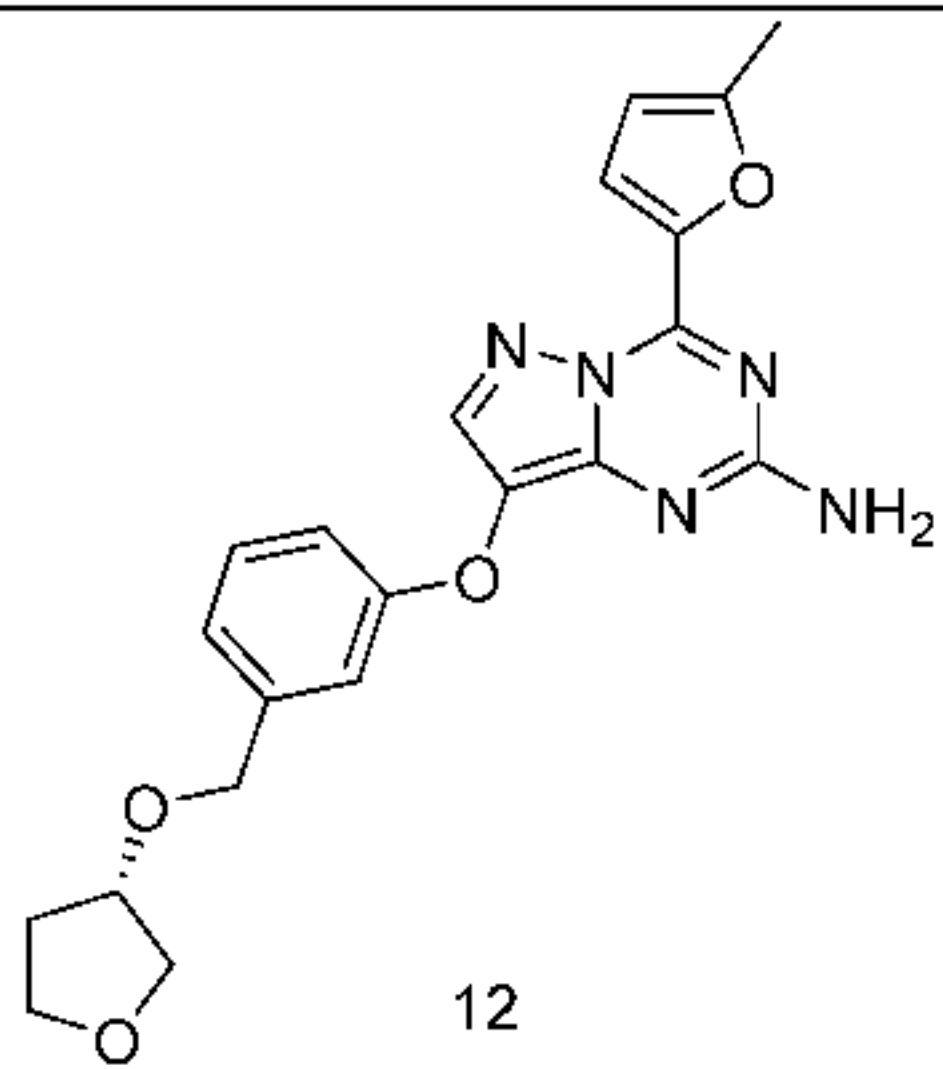
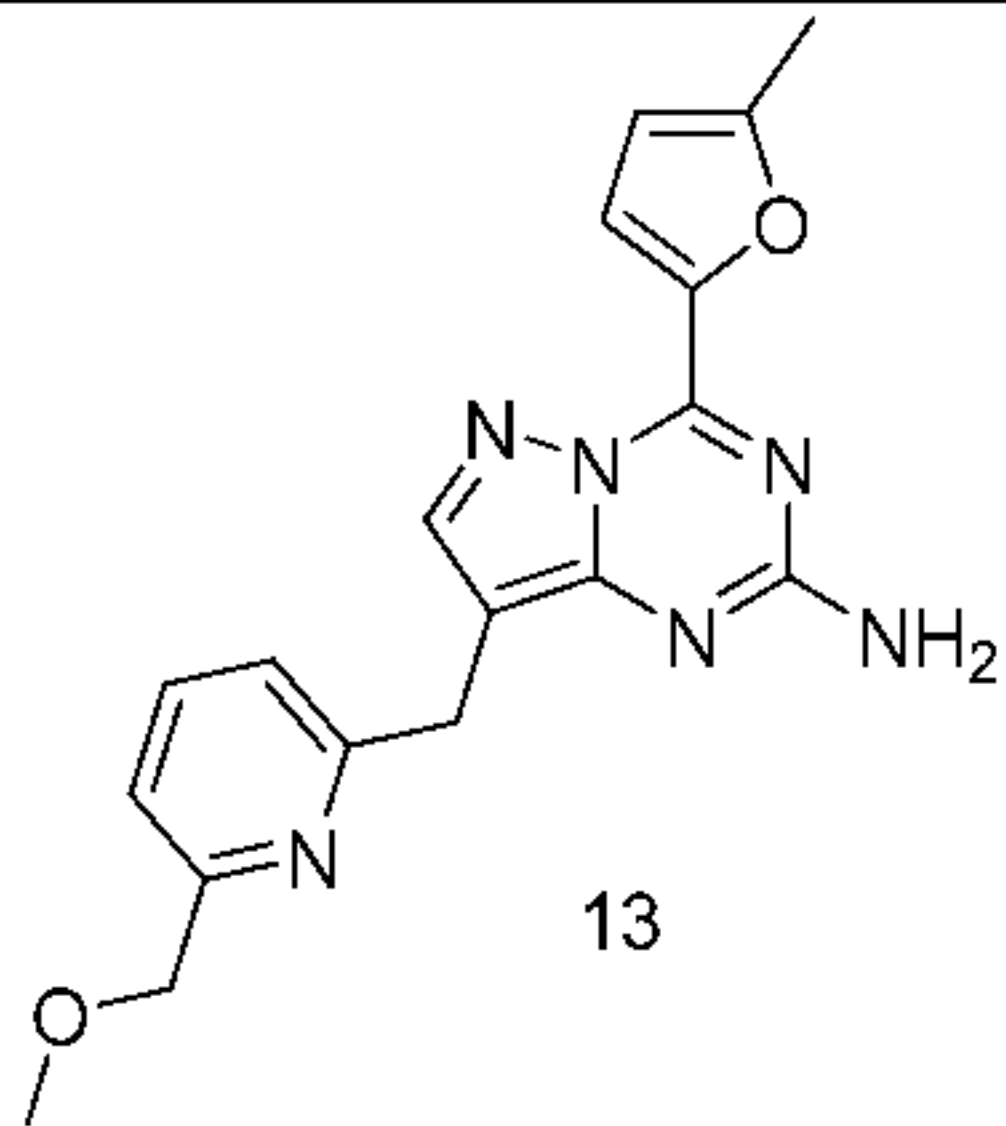
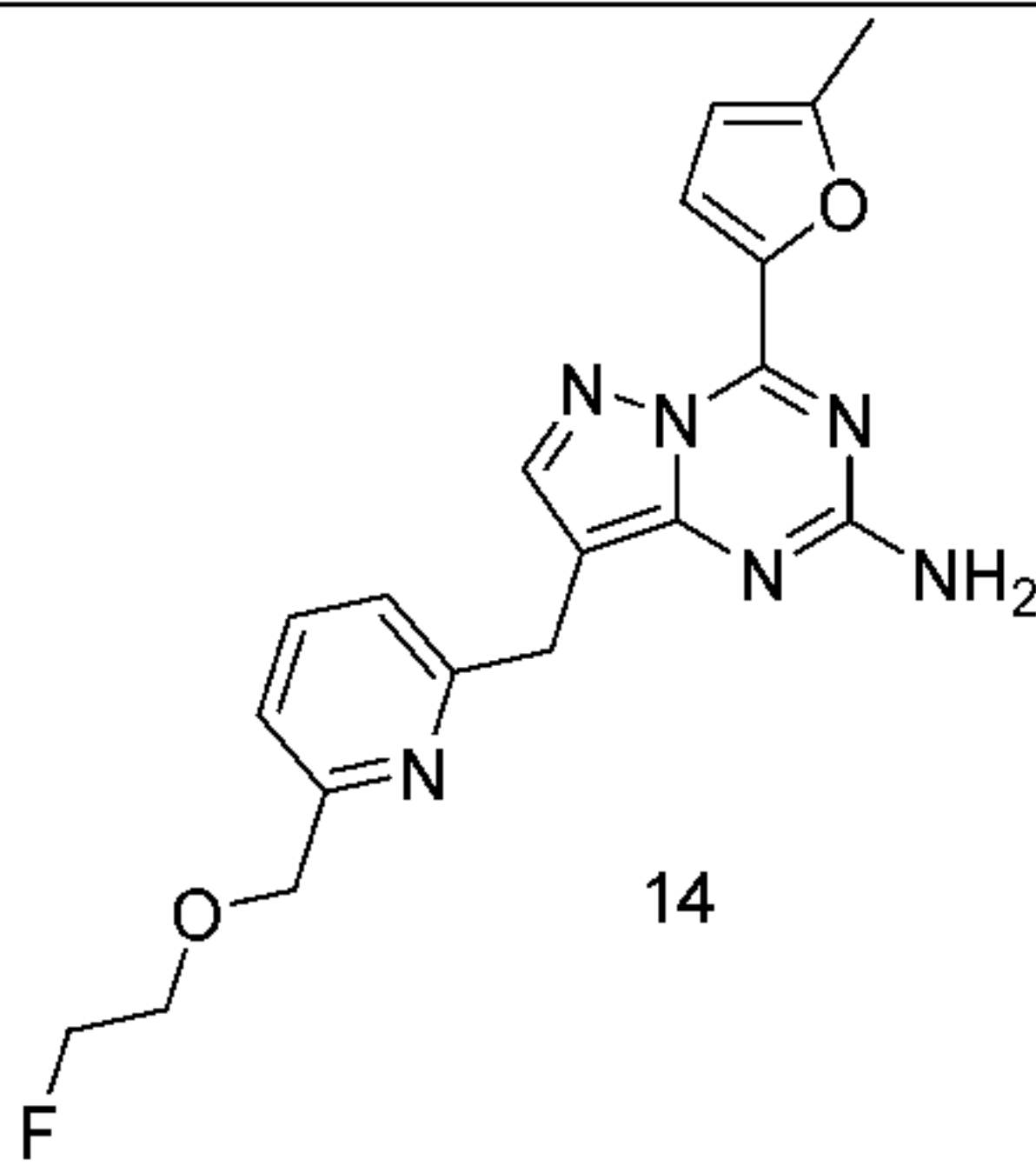
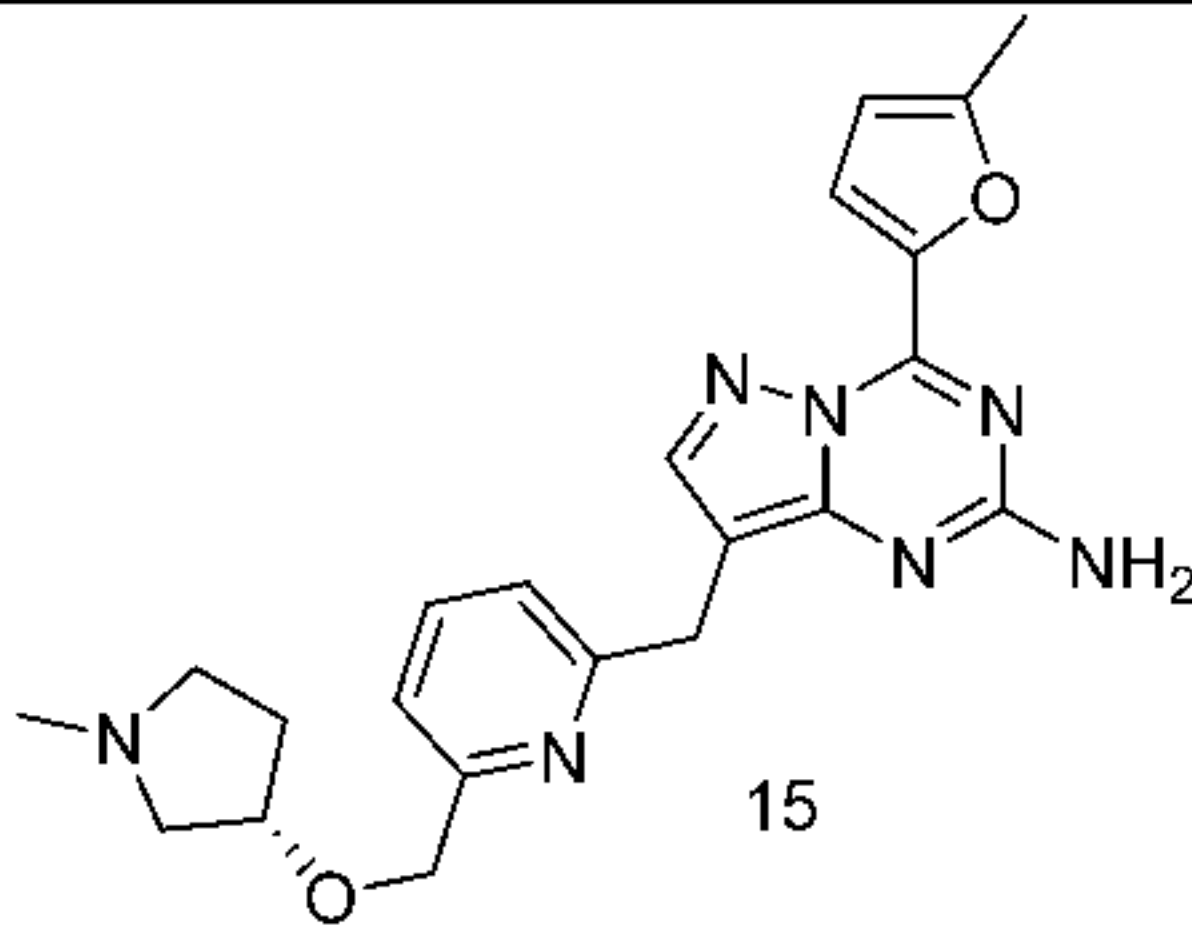
【0034】在本發明一個優選的實施方式中，所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 R^b 選自氫原子、鹵素或烷基；p 為 0、1 或 2。

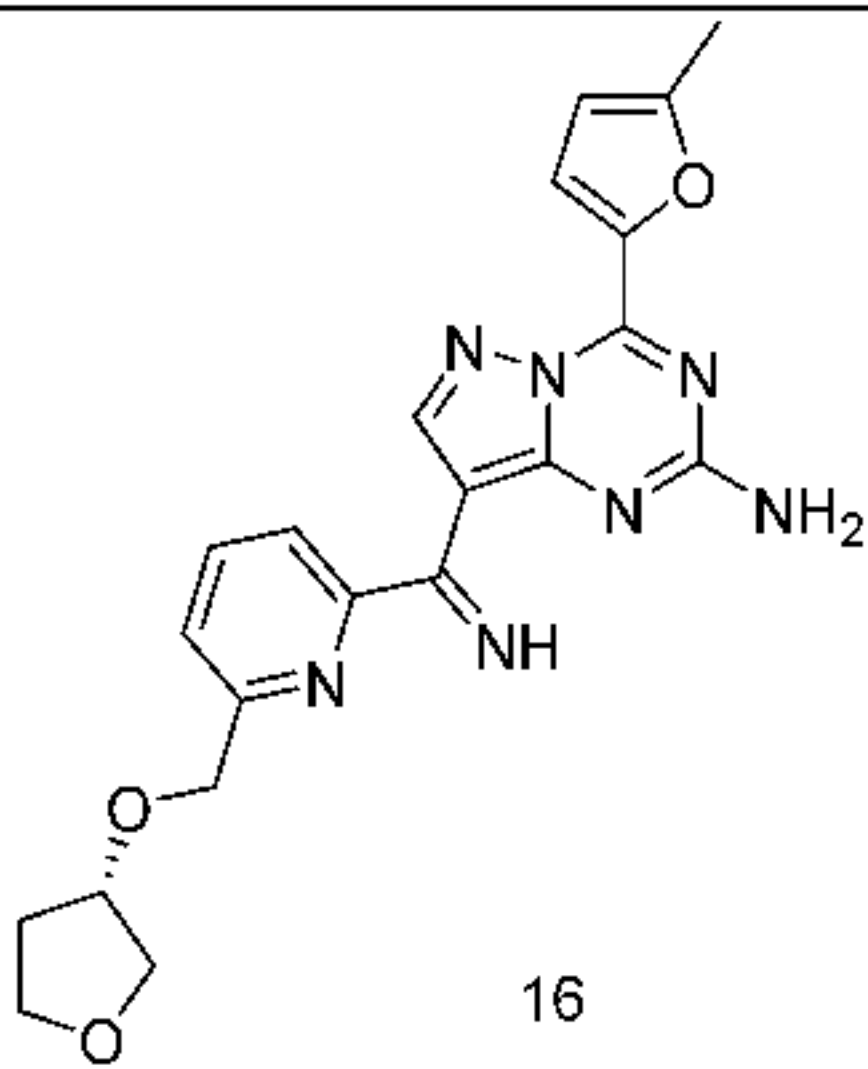
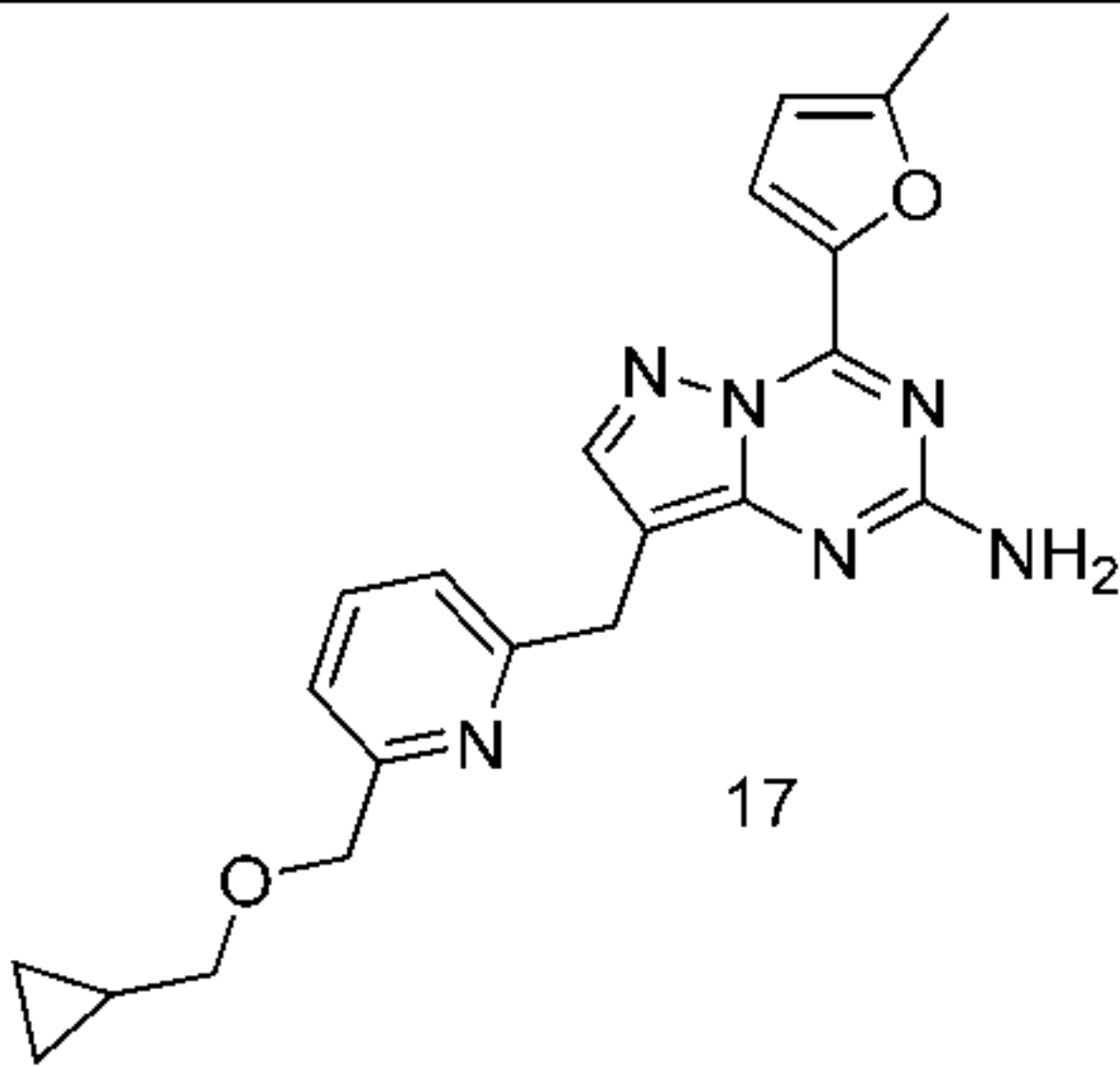
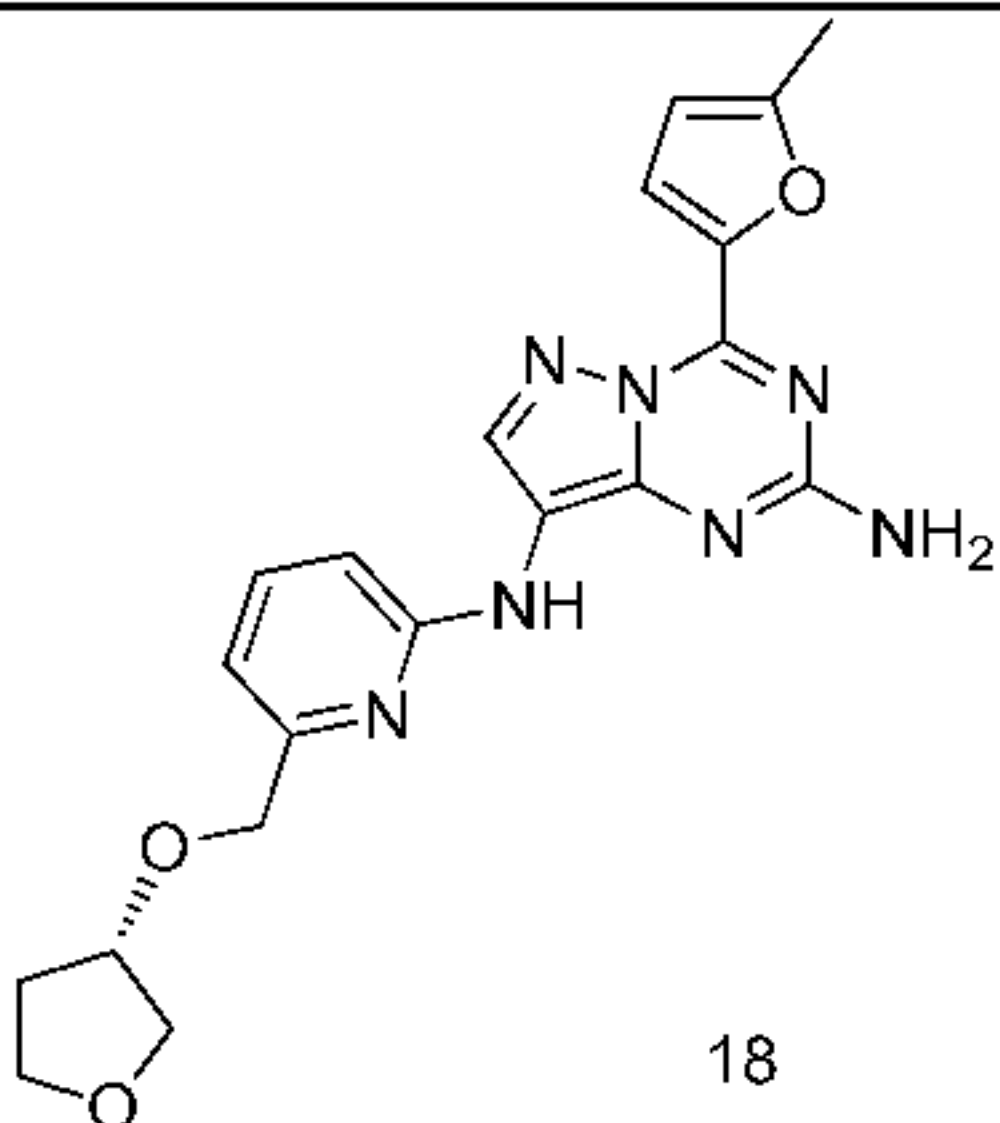
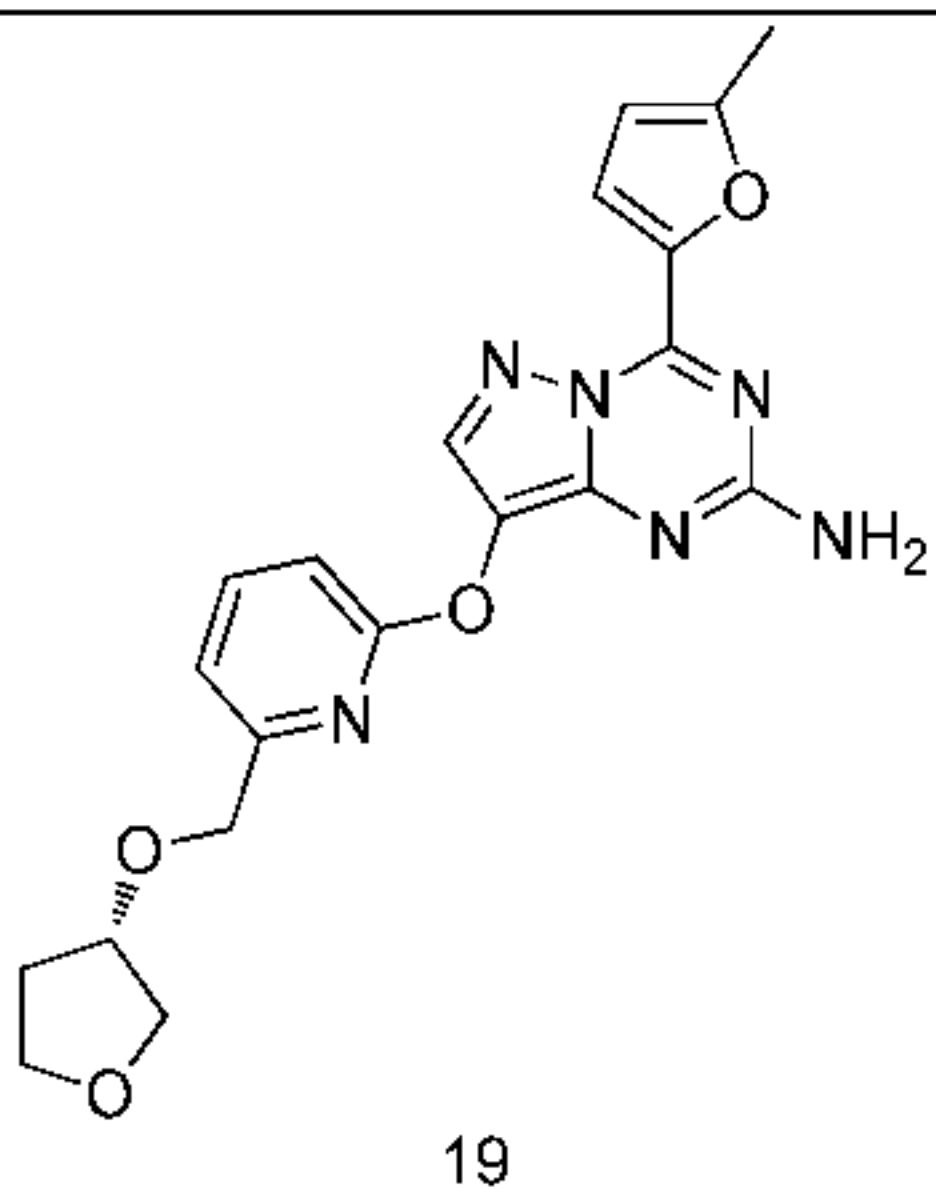
【0035】本發明的典型化合物包括但不限於：

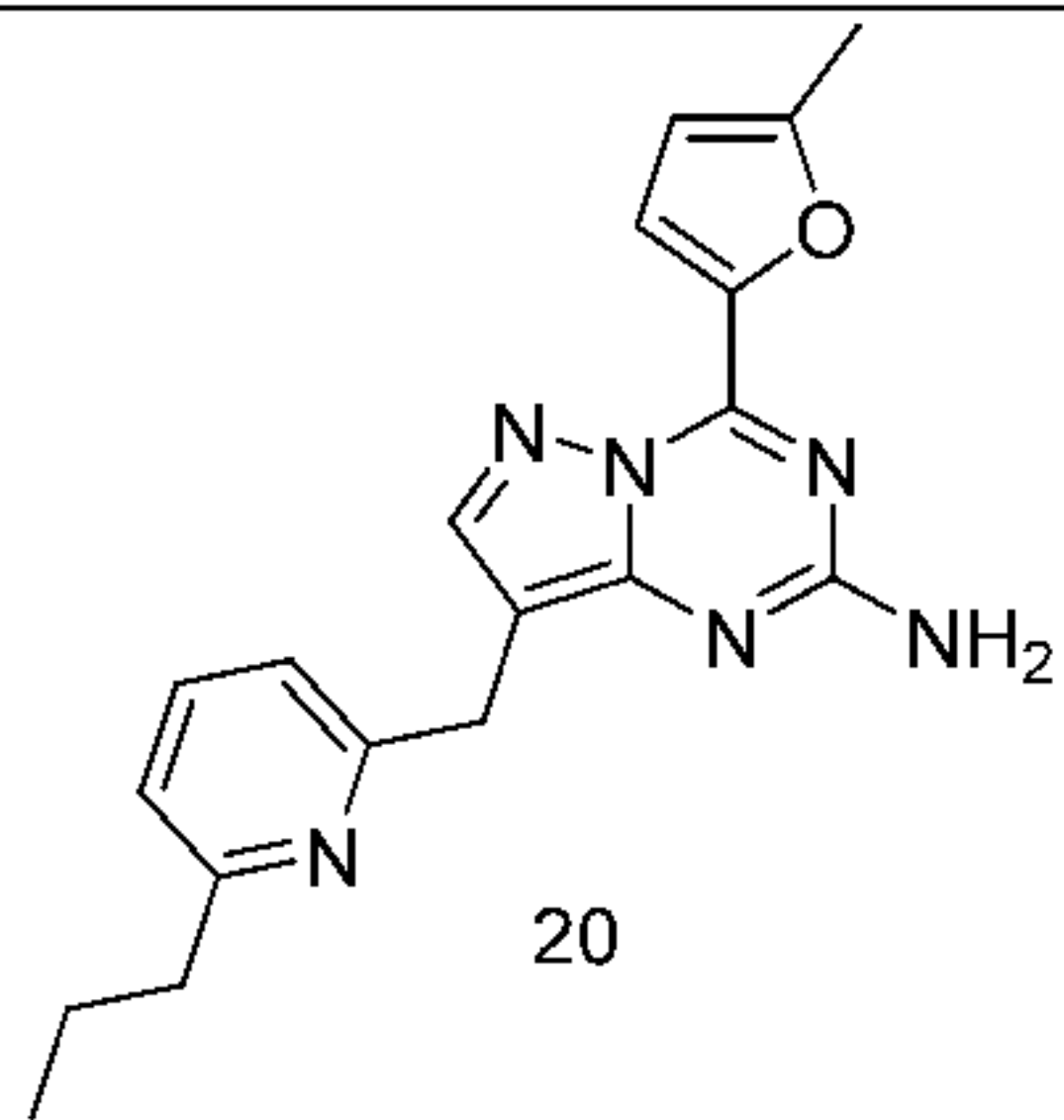
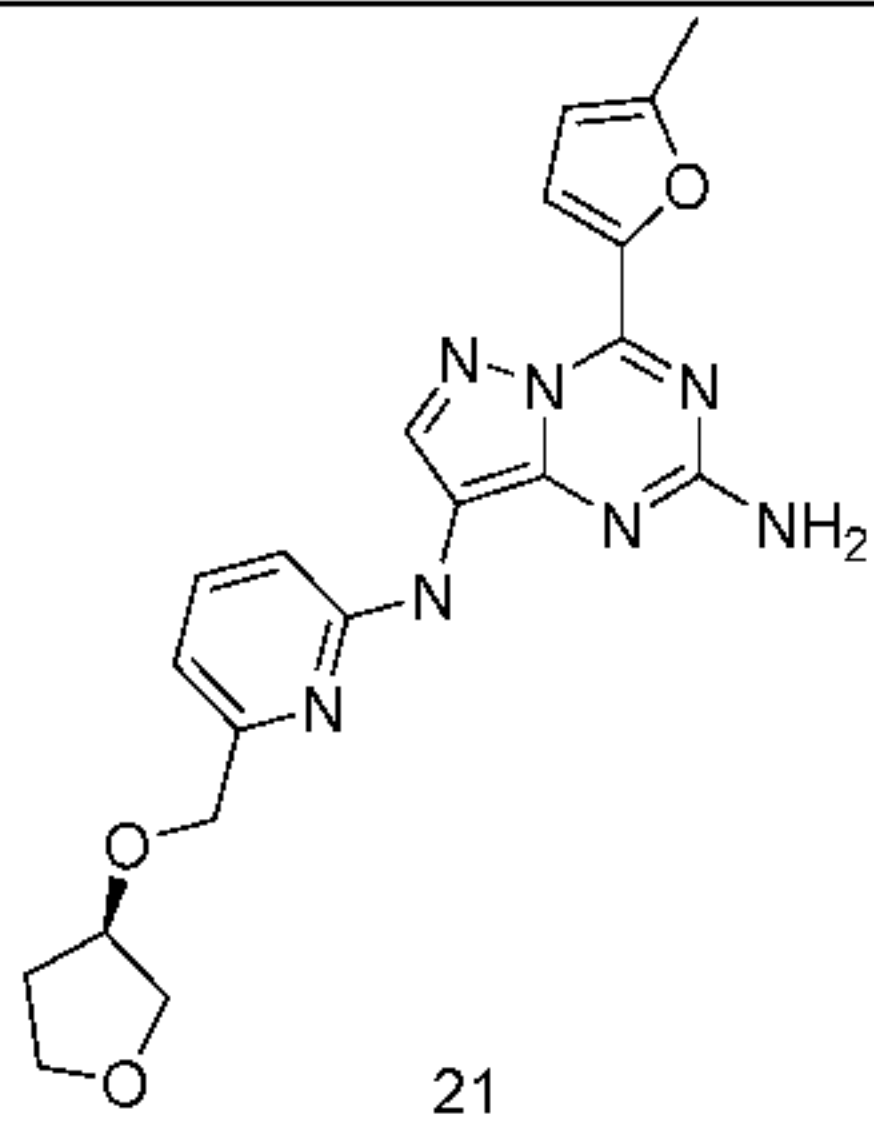
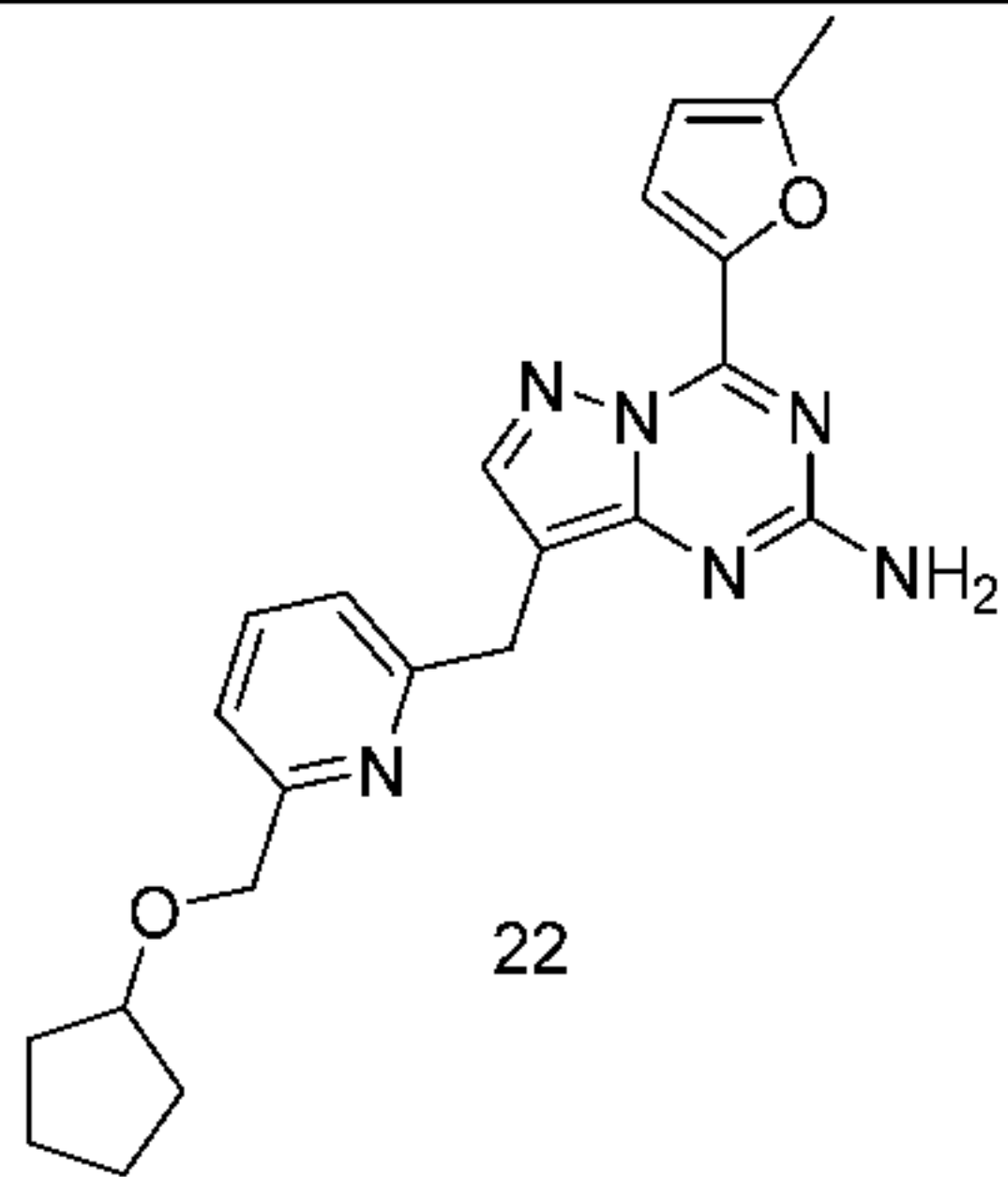
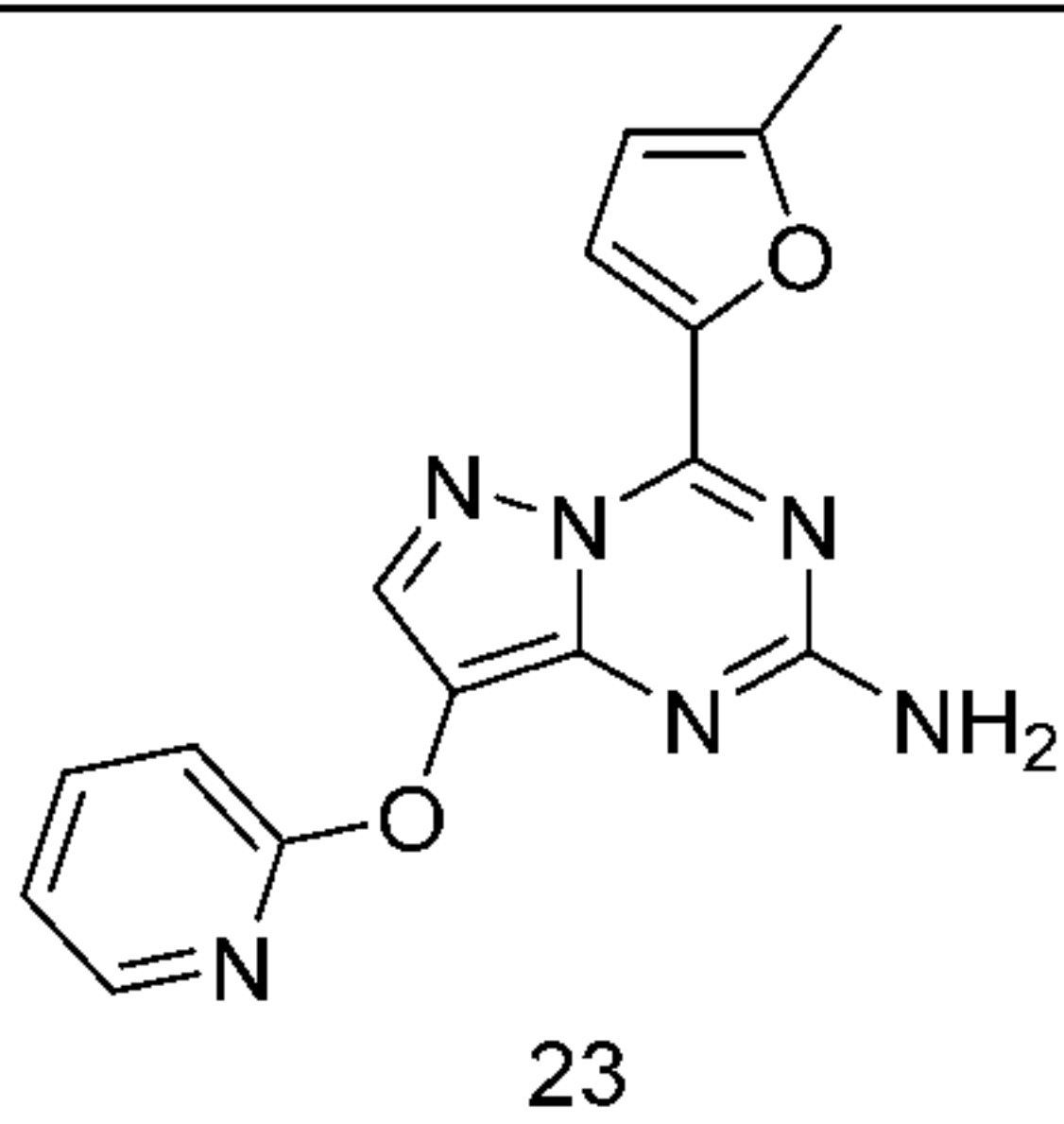
實施例 編號	化合物結構與命名
1	
	(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 1
2	
	(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-8-基)甲基)吡啶-2-基)甲醇 2
3	
	8-(((6-((2-甲氧乙氧)甲基吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 3

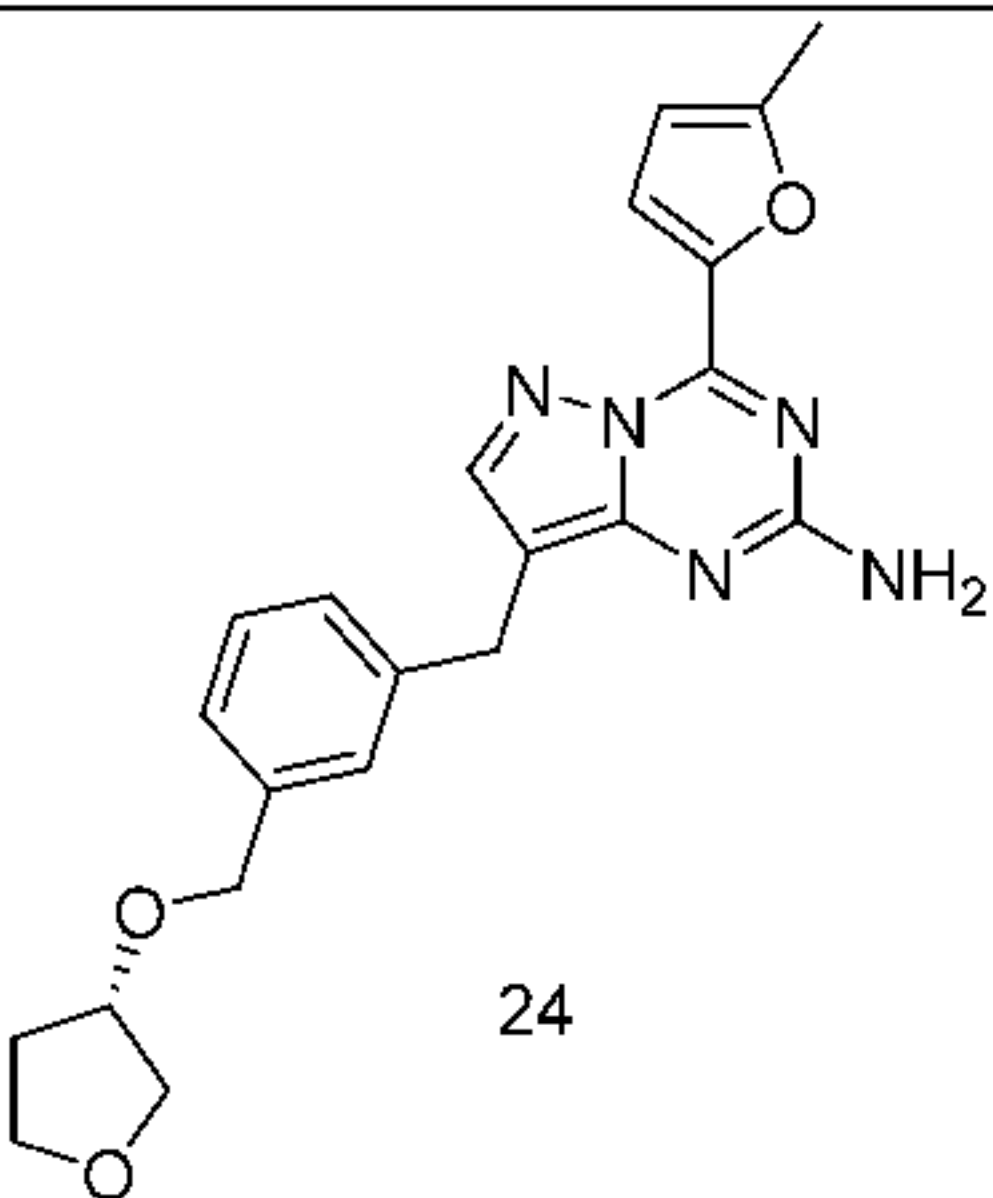
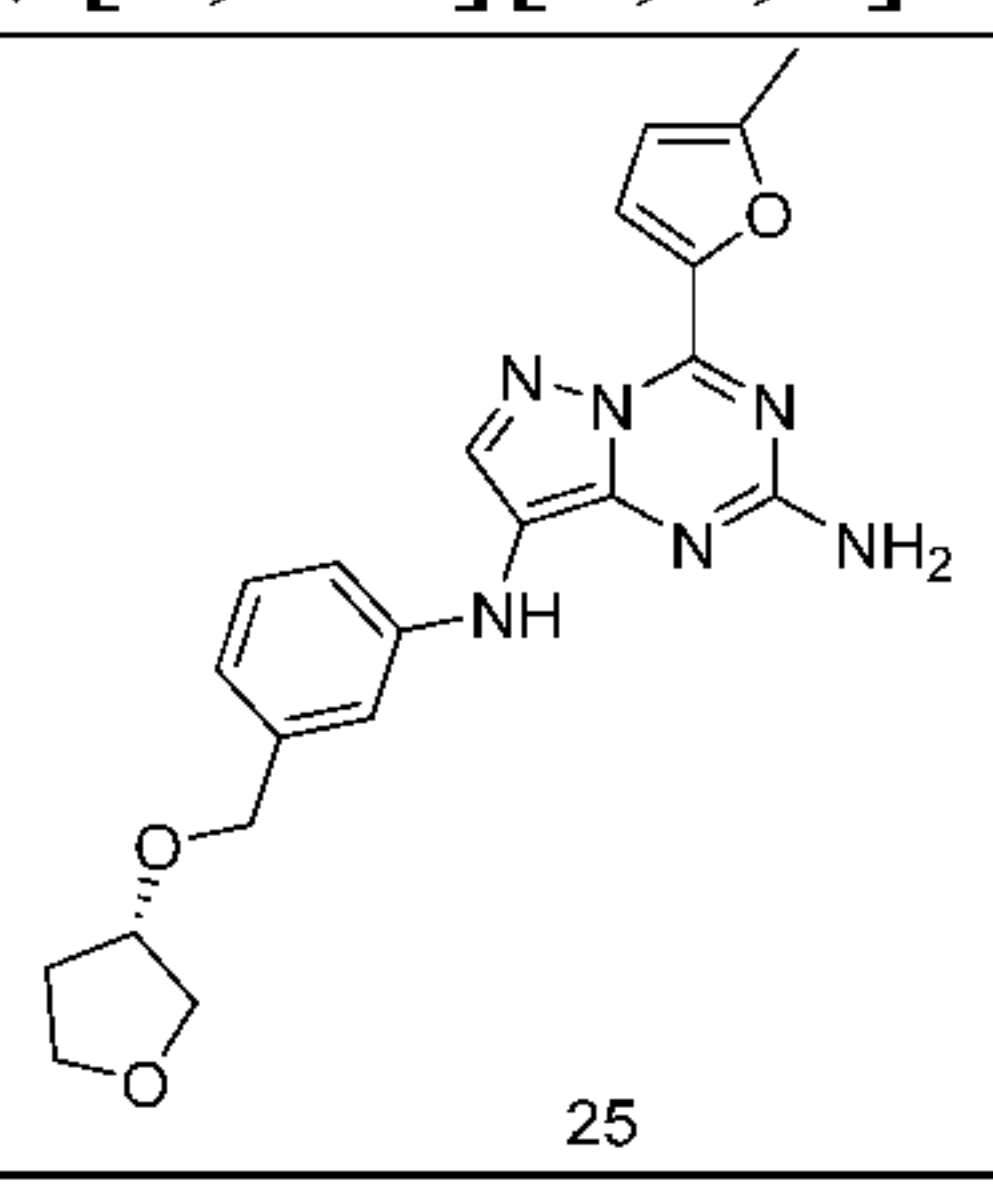
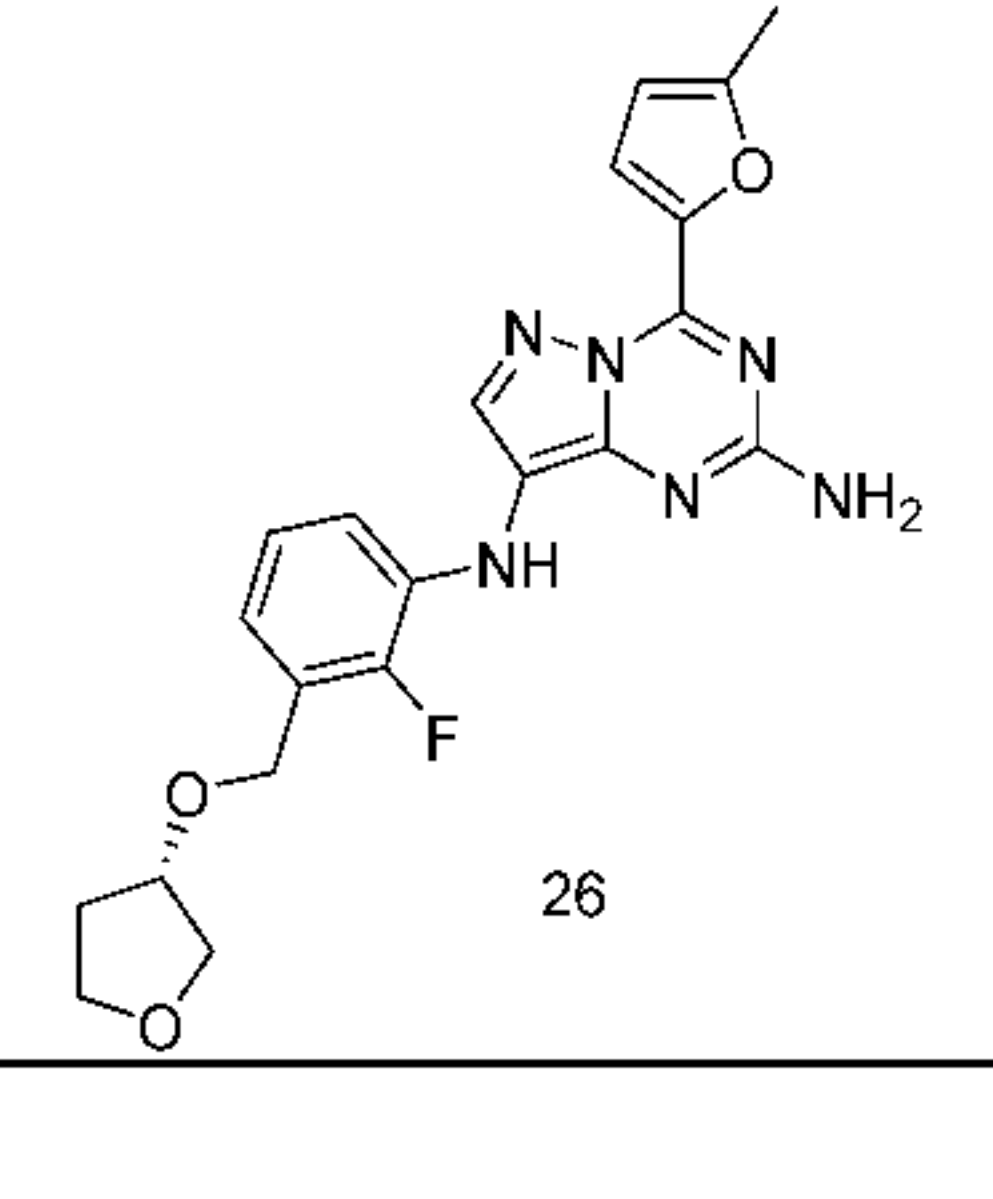
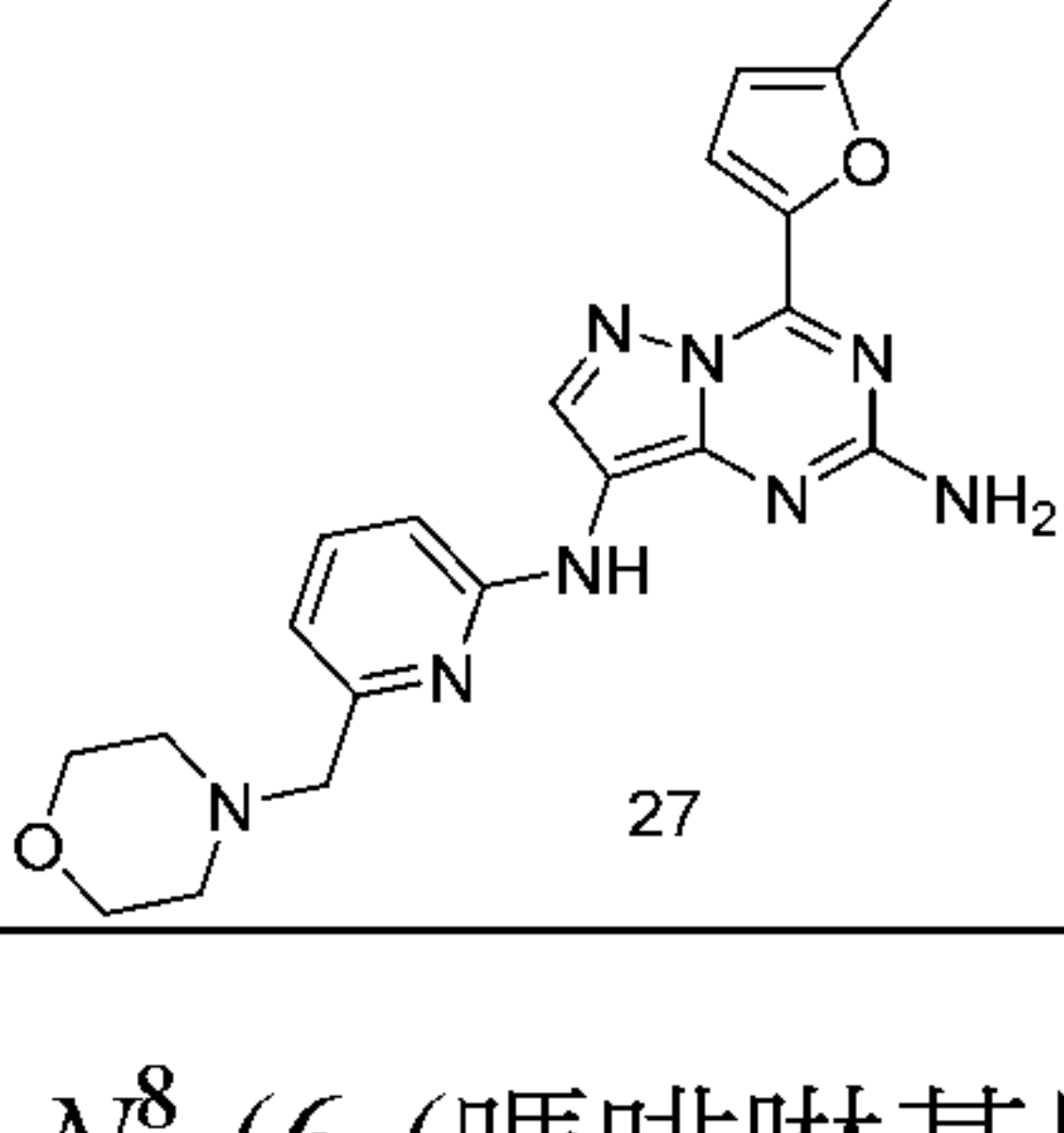
3a	
	8-((6-(氯甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 3a
4	
	8-(2-氟苄基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 4
5	
	4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(嗎啡啉基甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 5
6	
	(<i>R</i>)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 6
7	

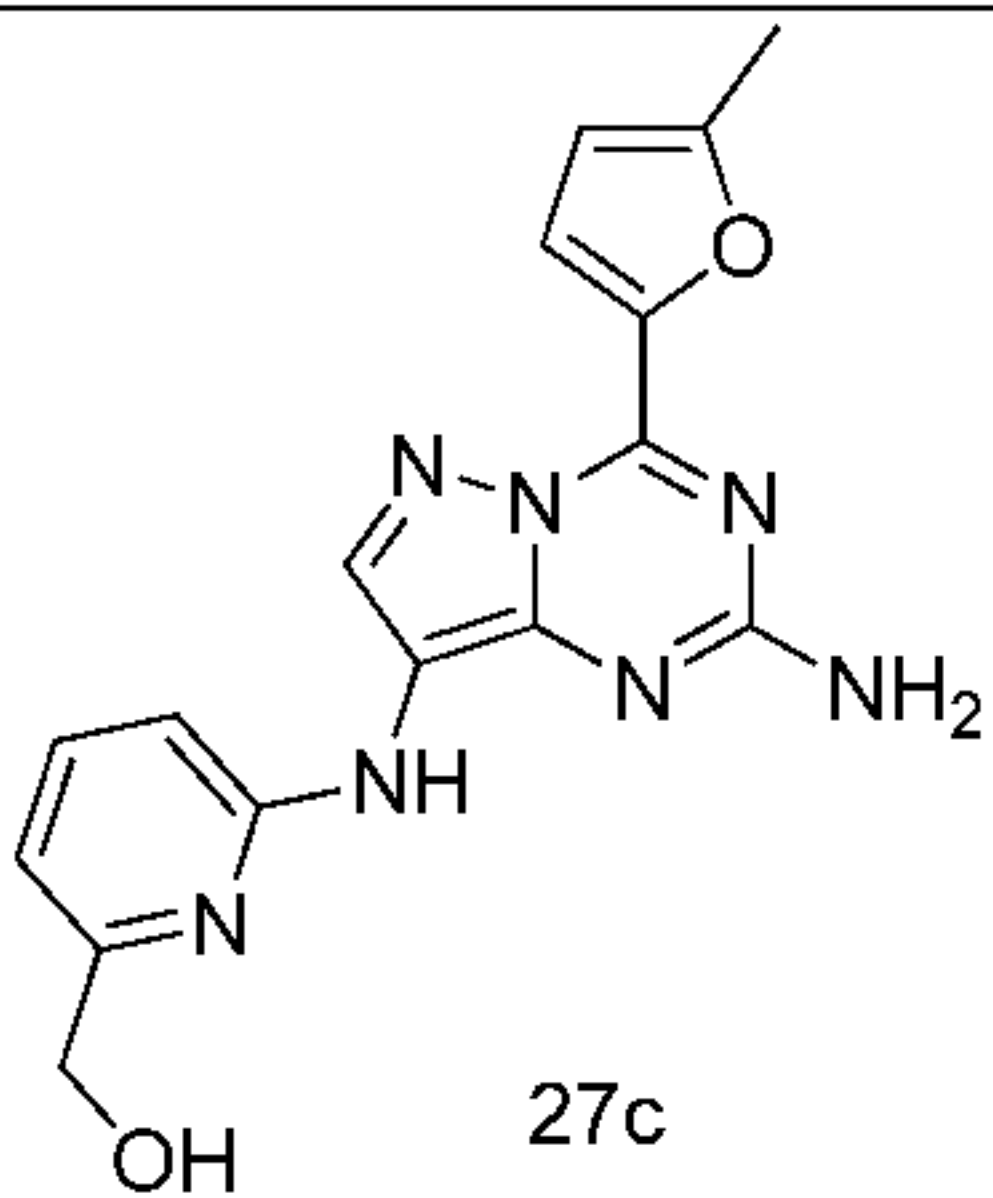
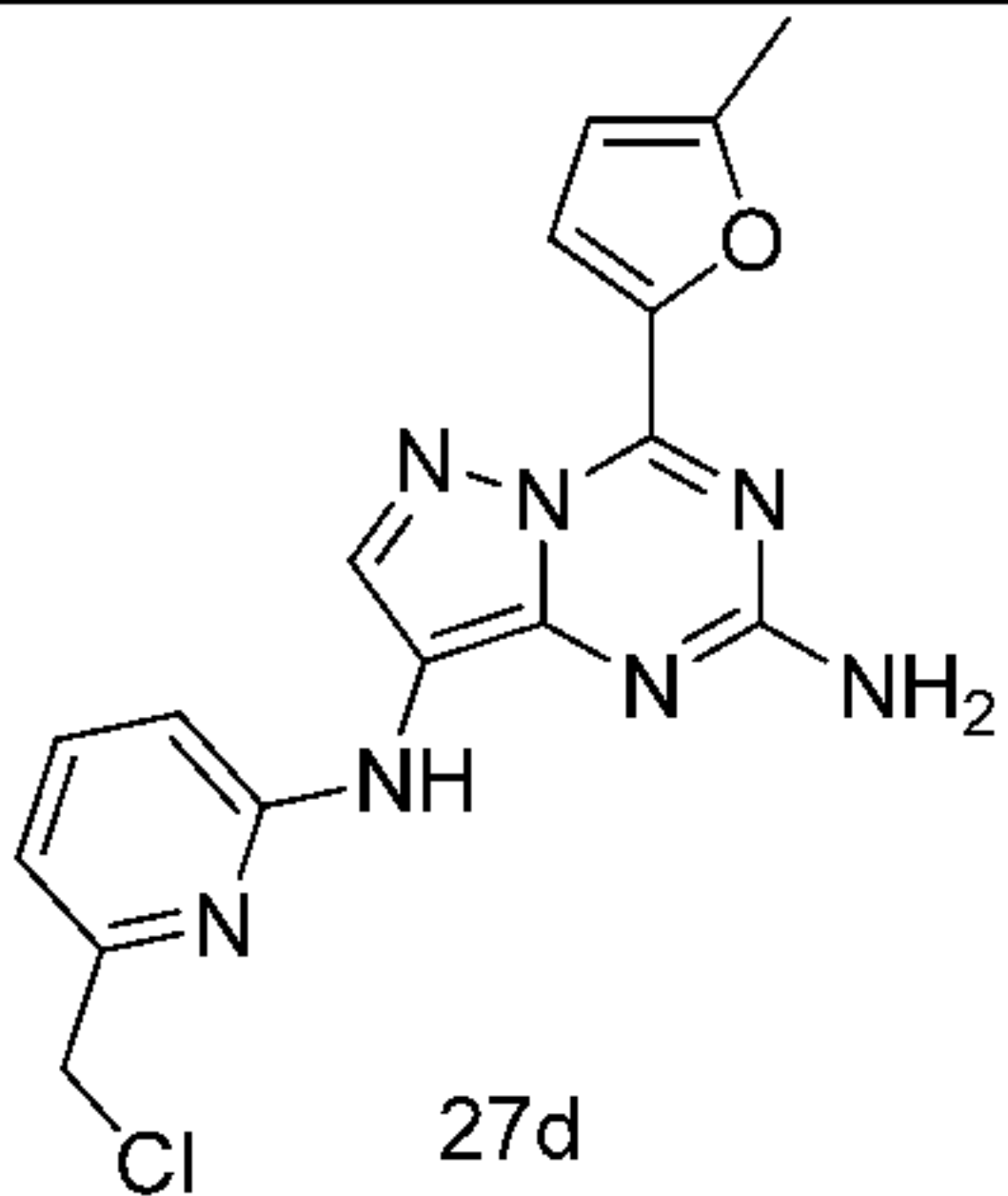
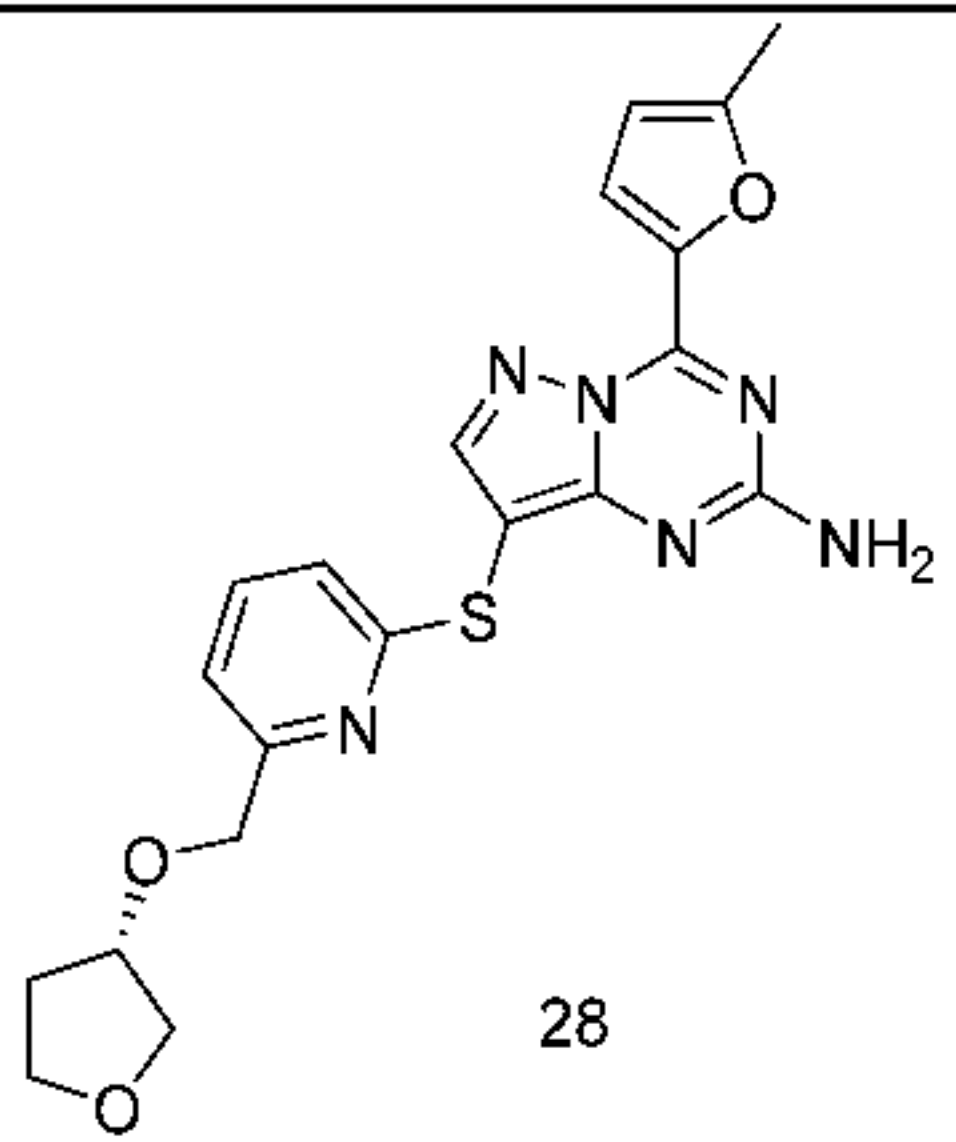
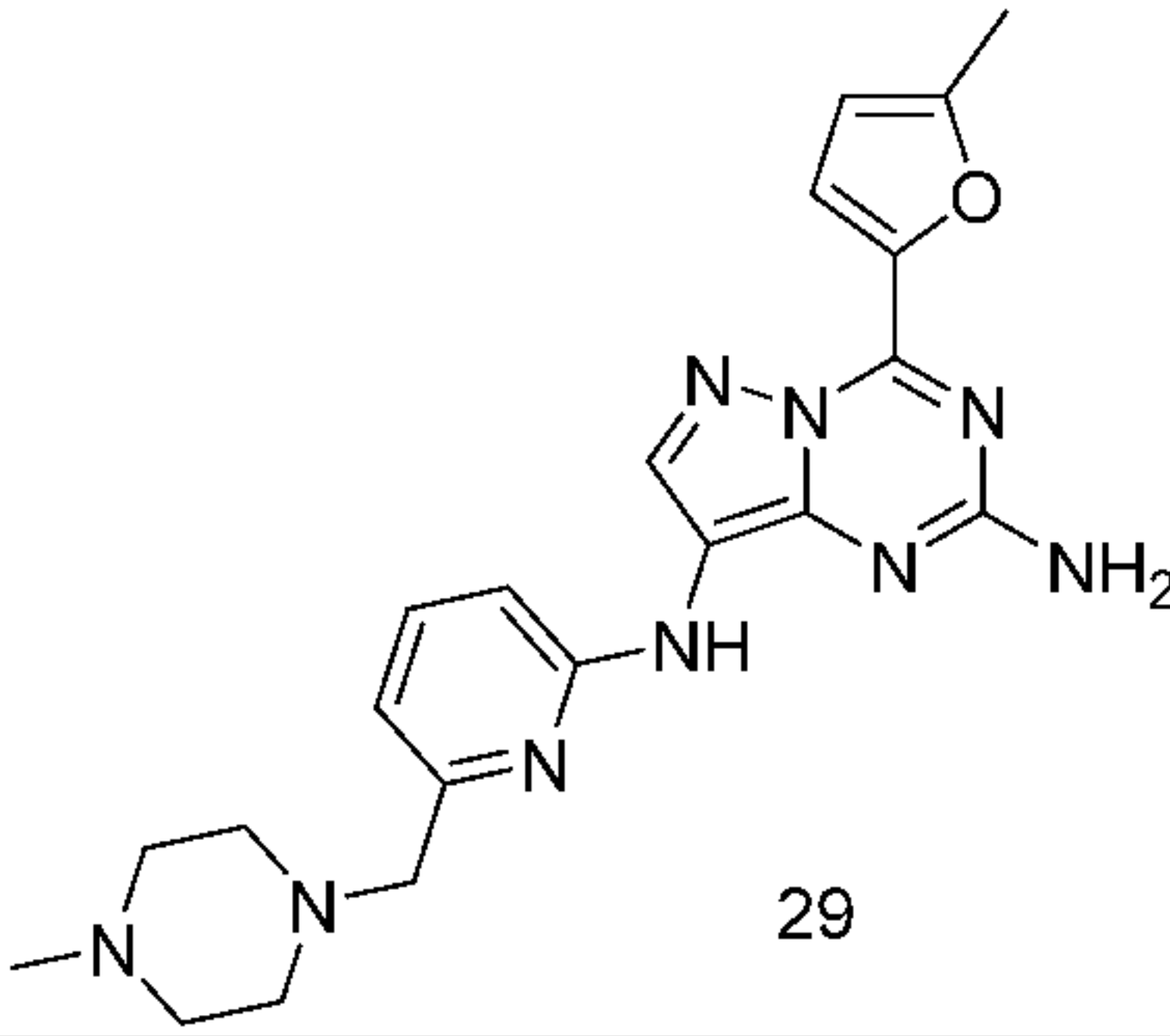
	8-((6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 7
8	
	4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 8
9	
	4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-((四氫-1 <i>H</i> -呋喃並[3,4- <i>c</i>]吡咯-5(3 <i>H</i>)-基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 9
10	
	8-(2-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 10
11	
	(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-8-基)甲基)吡啶-2-基)甲基胺基磺酸酯 11

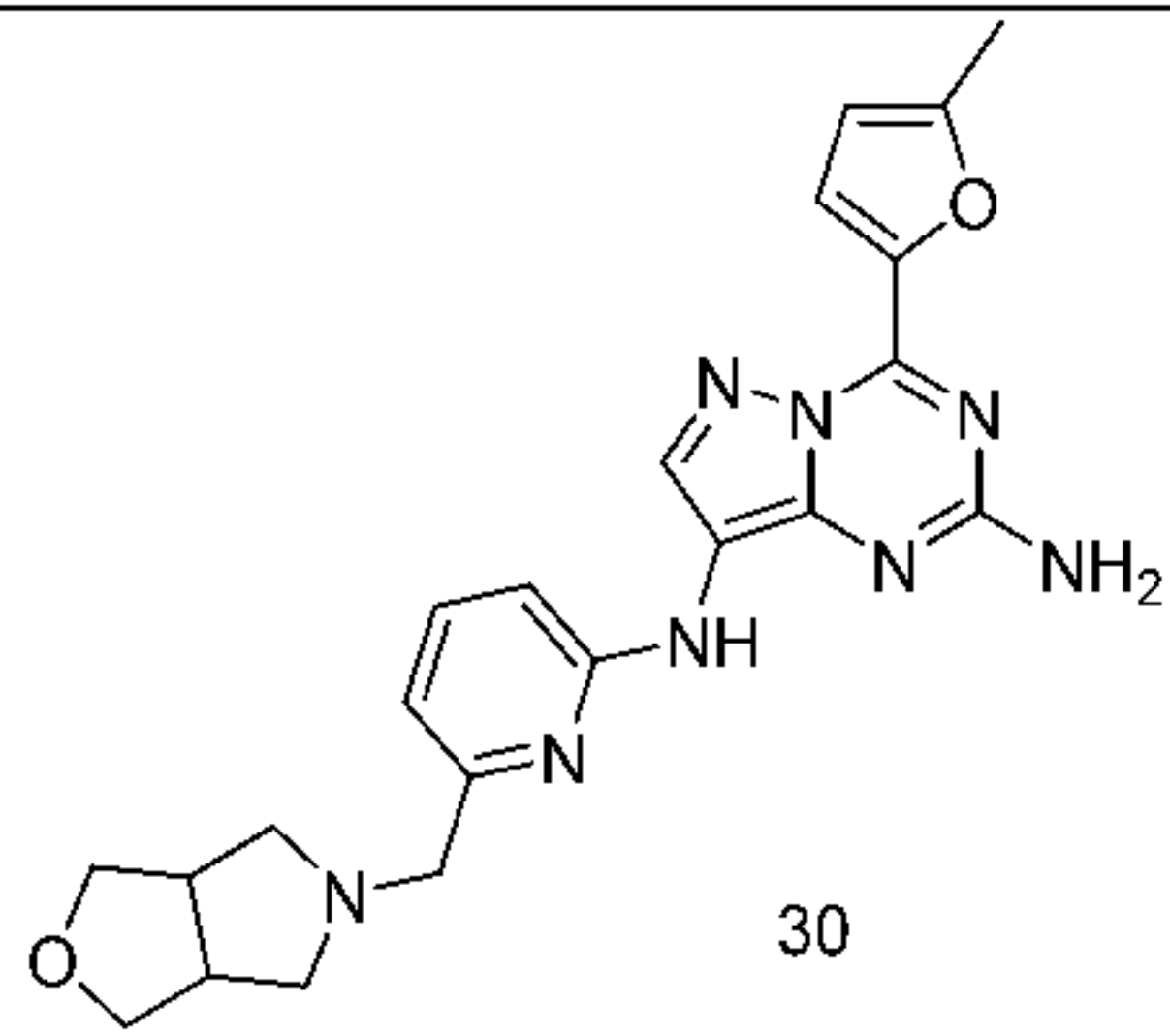
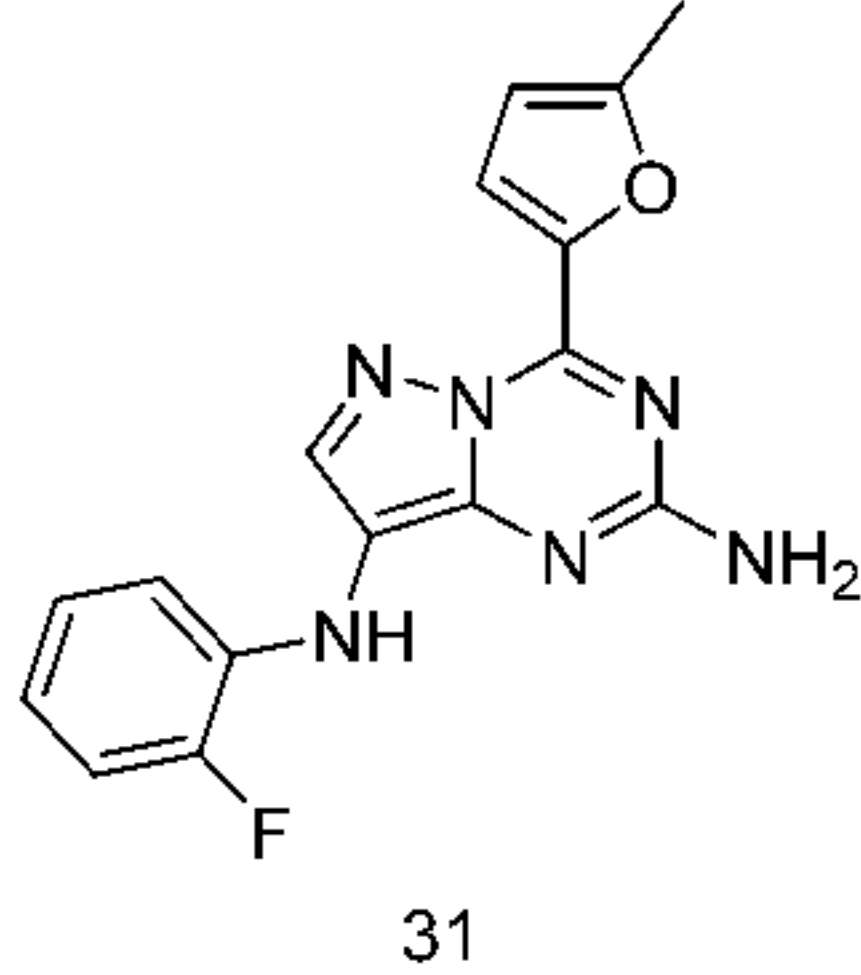
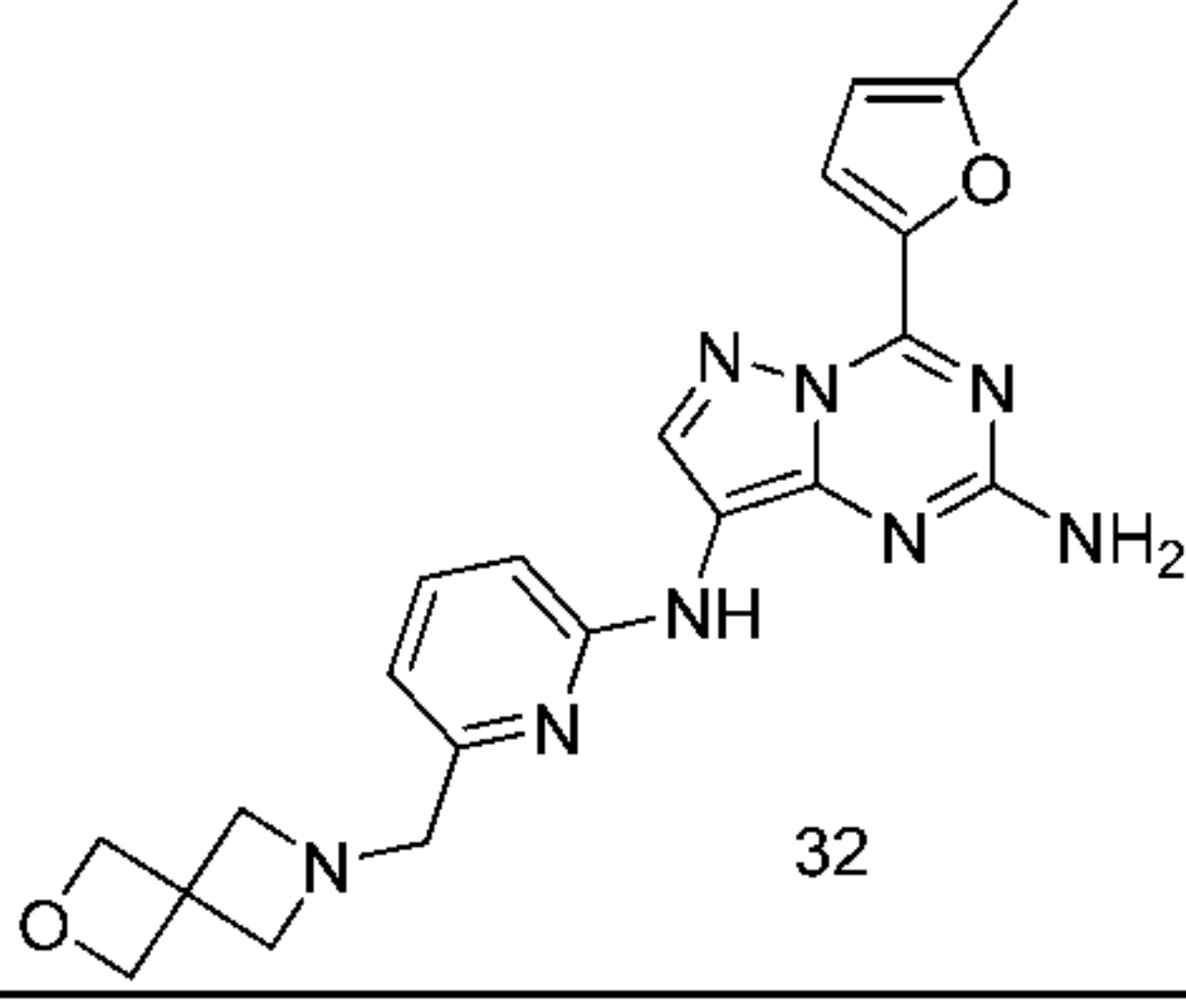
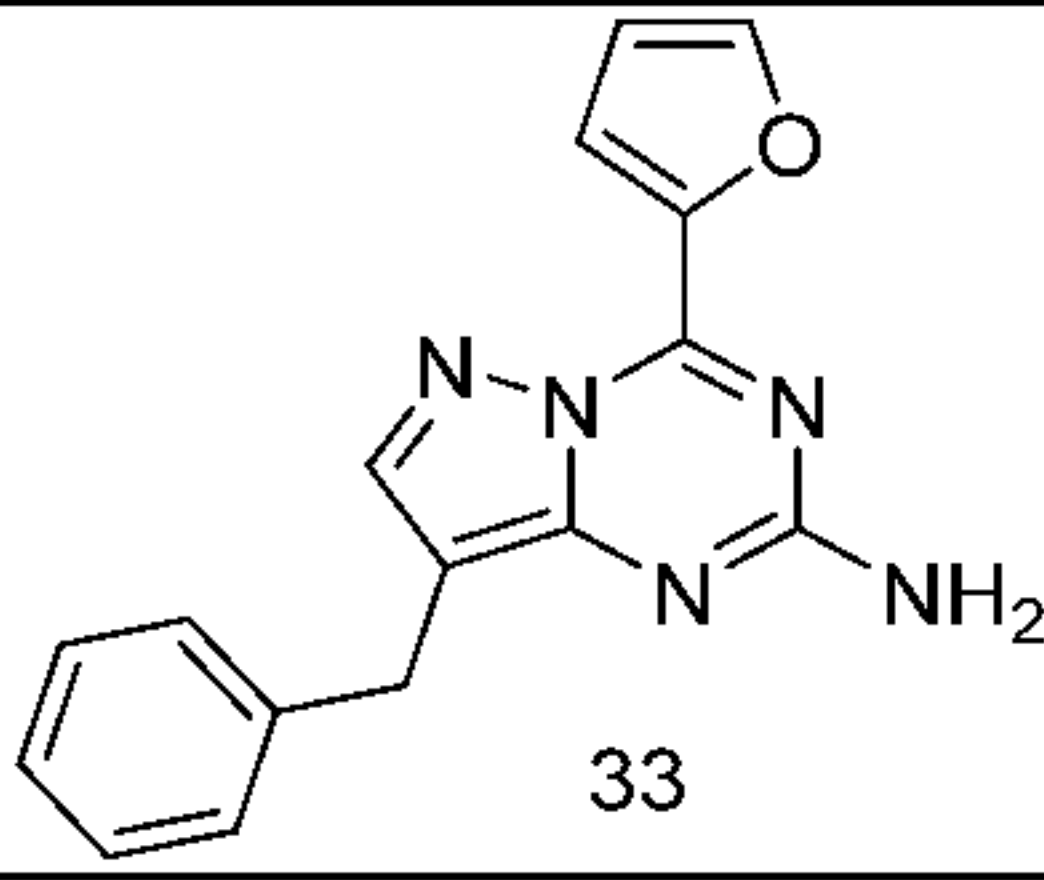
12	
	(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯氧基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 12
13	
	8-((6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 13
14	
	8-((6-((2-氟乙氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 14
15	
	(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((1-甲基吡咯烷-3-基)氧雜)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 15

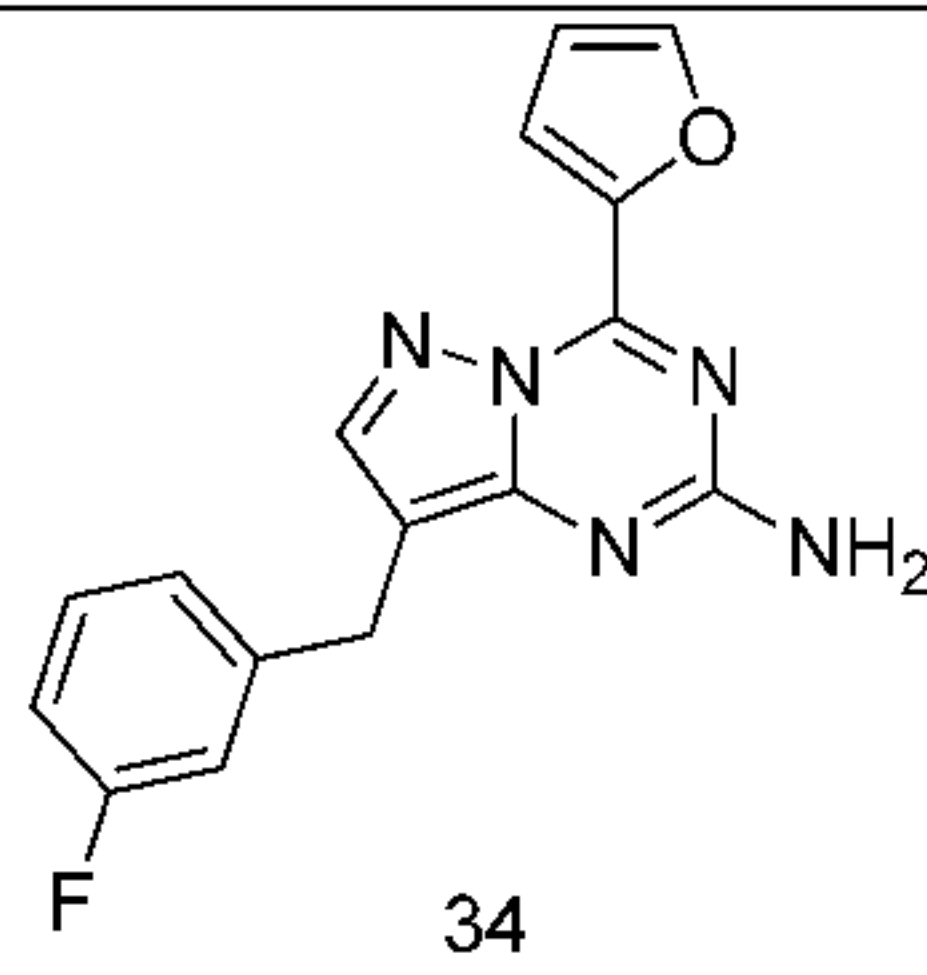
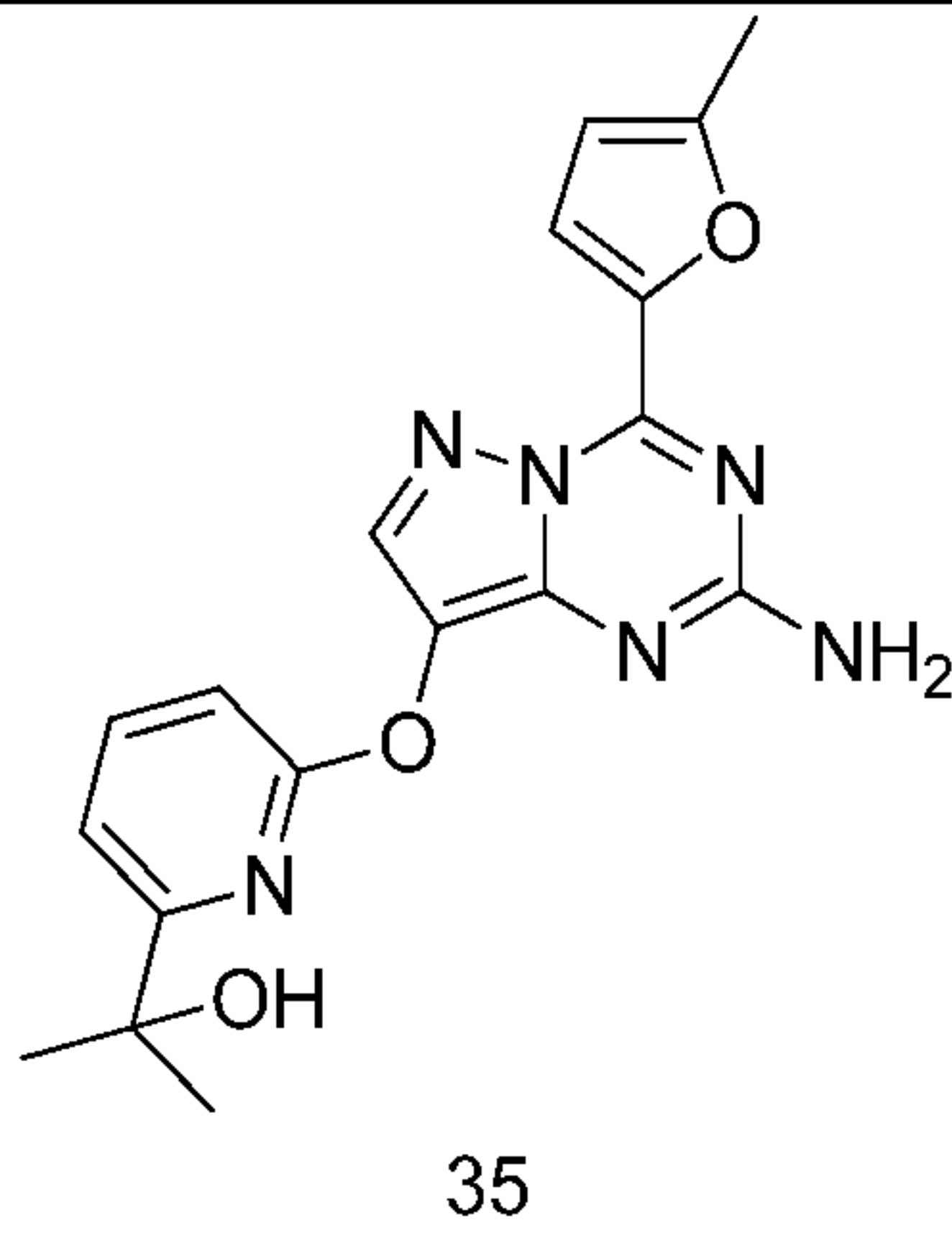
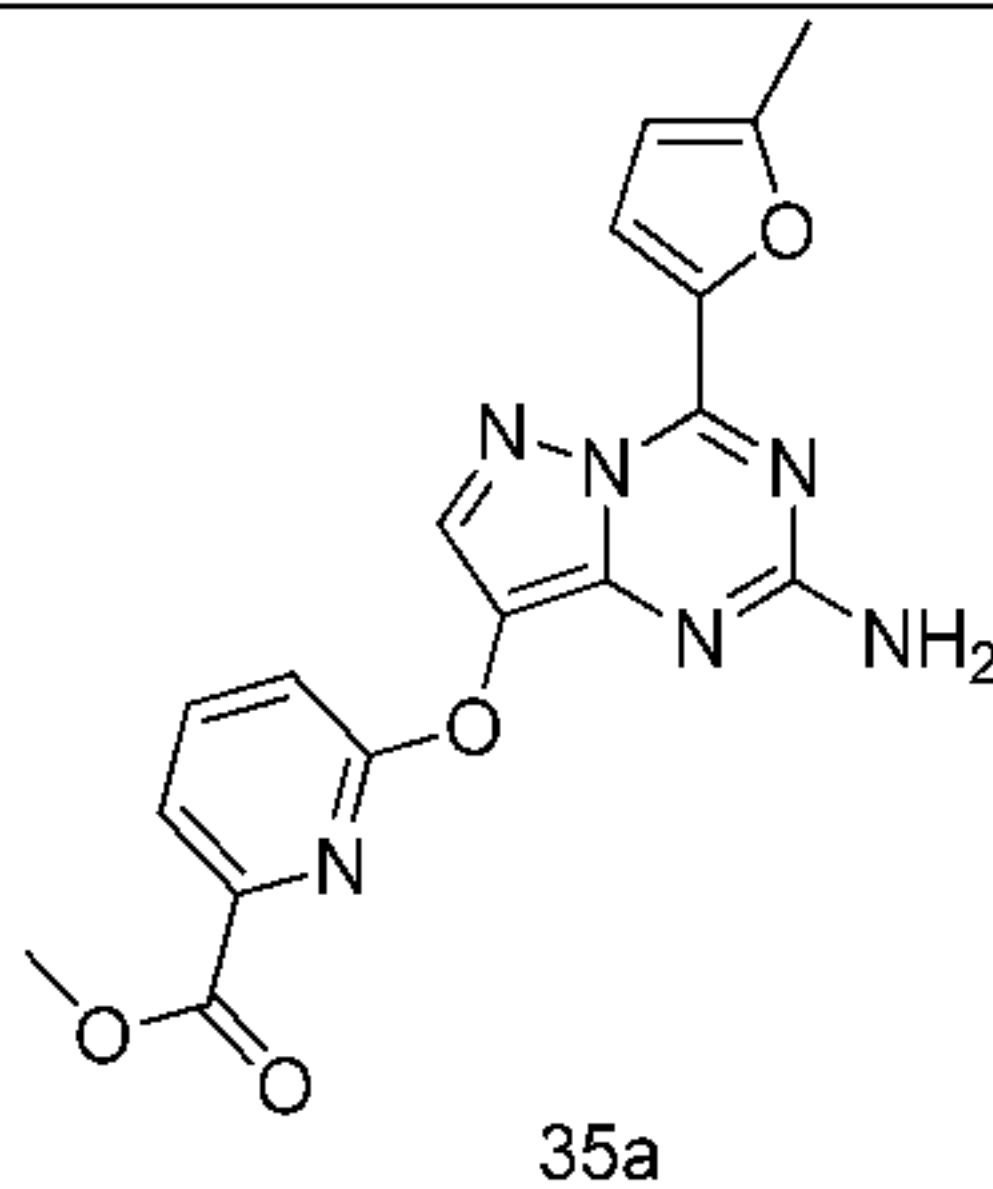
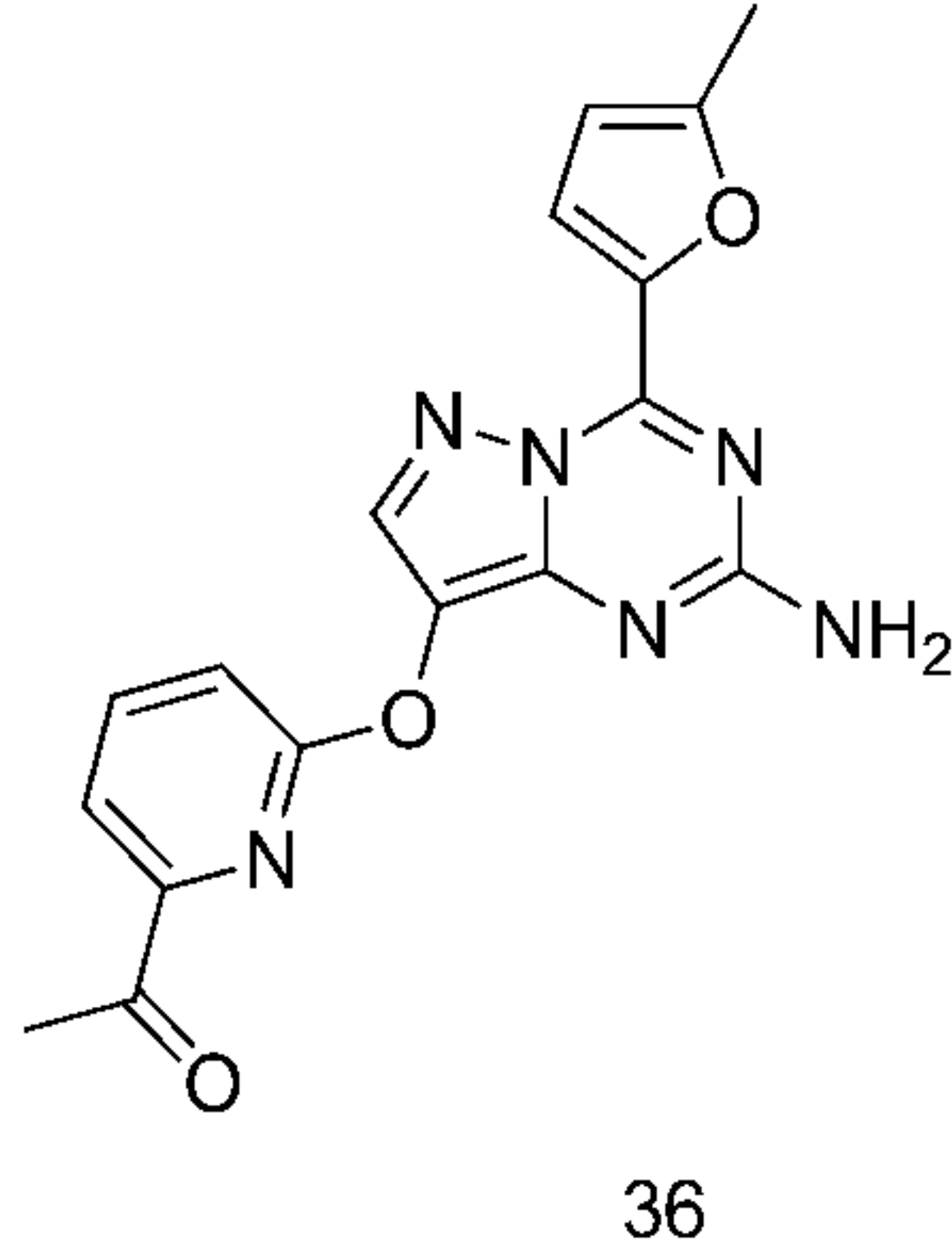
16	
	(S)-8-(亞胺基(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 16
17	
	8-((6-((環丙甲氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 17
18	
	(S)-4-(5-甲基呋喃-2-yl)- <i>N</i> ⁸ -(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 18
19	
	(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 19

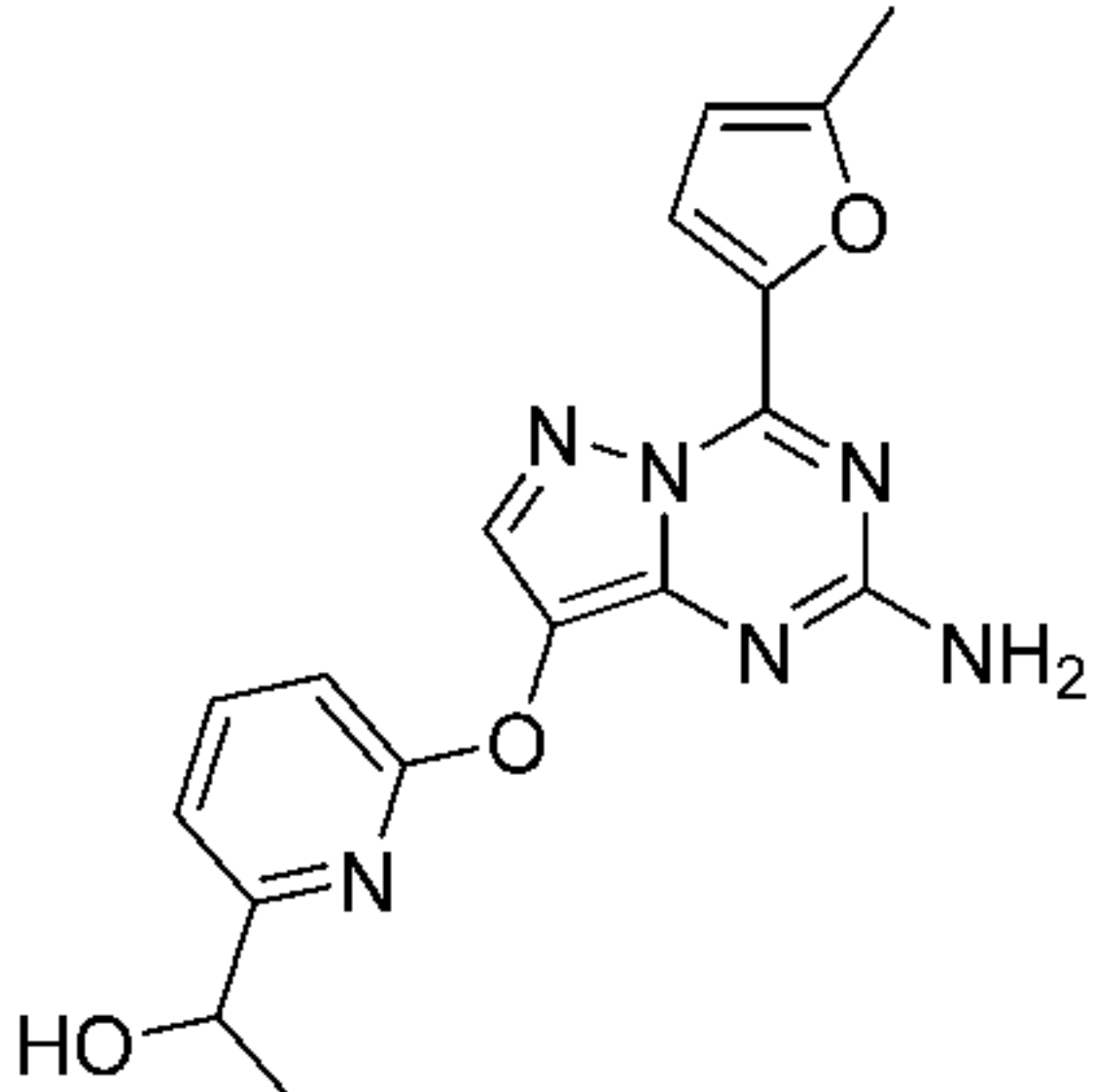
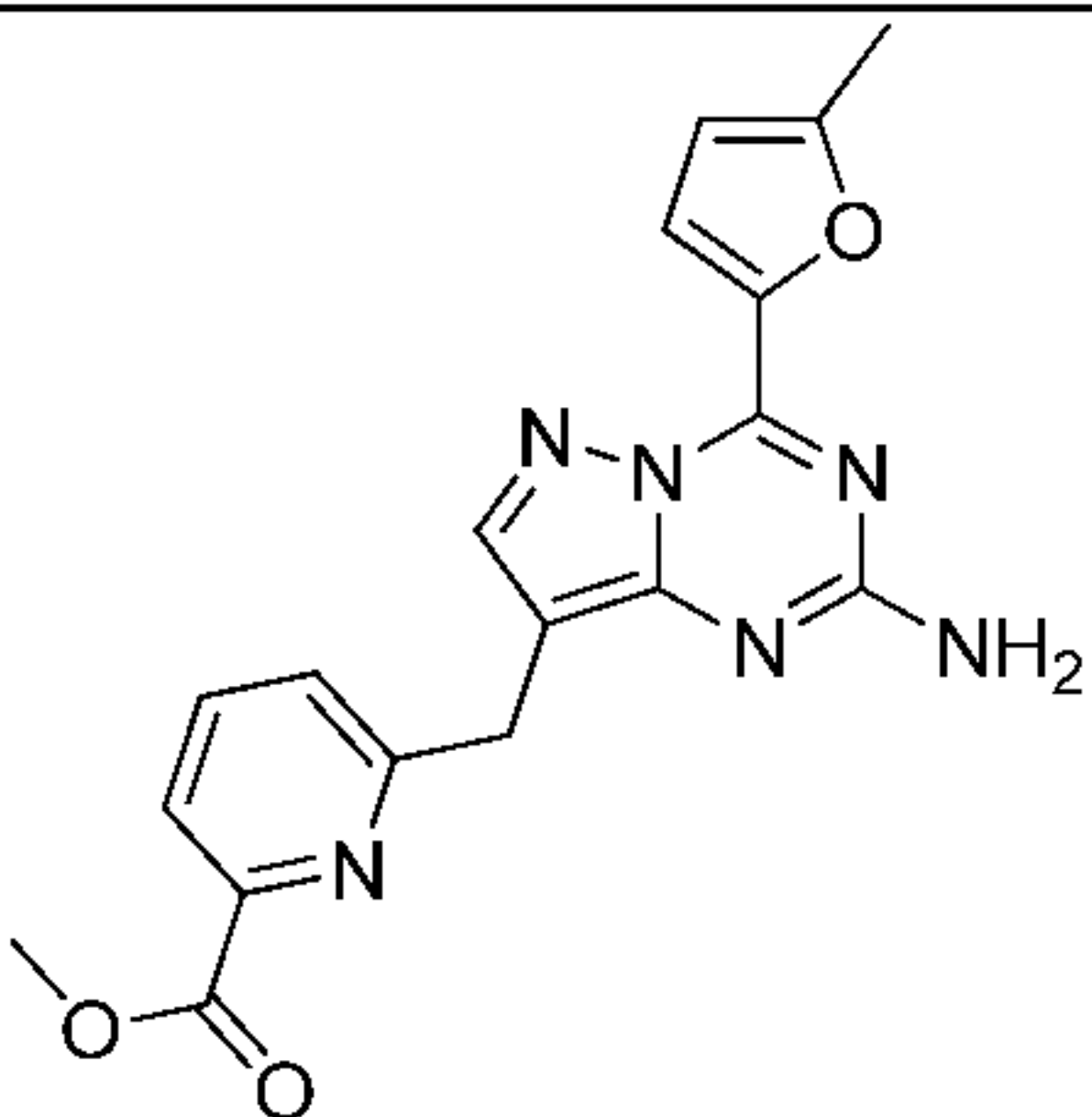
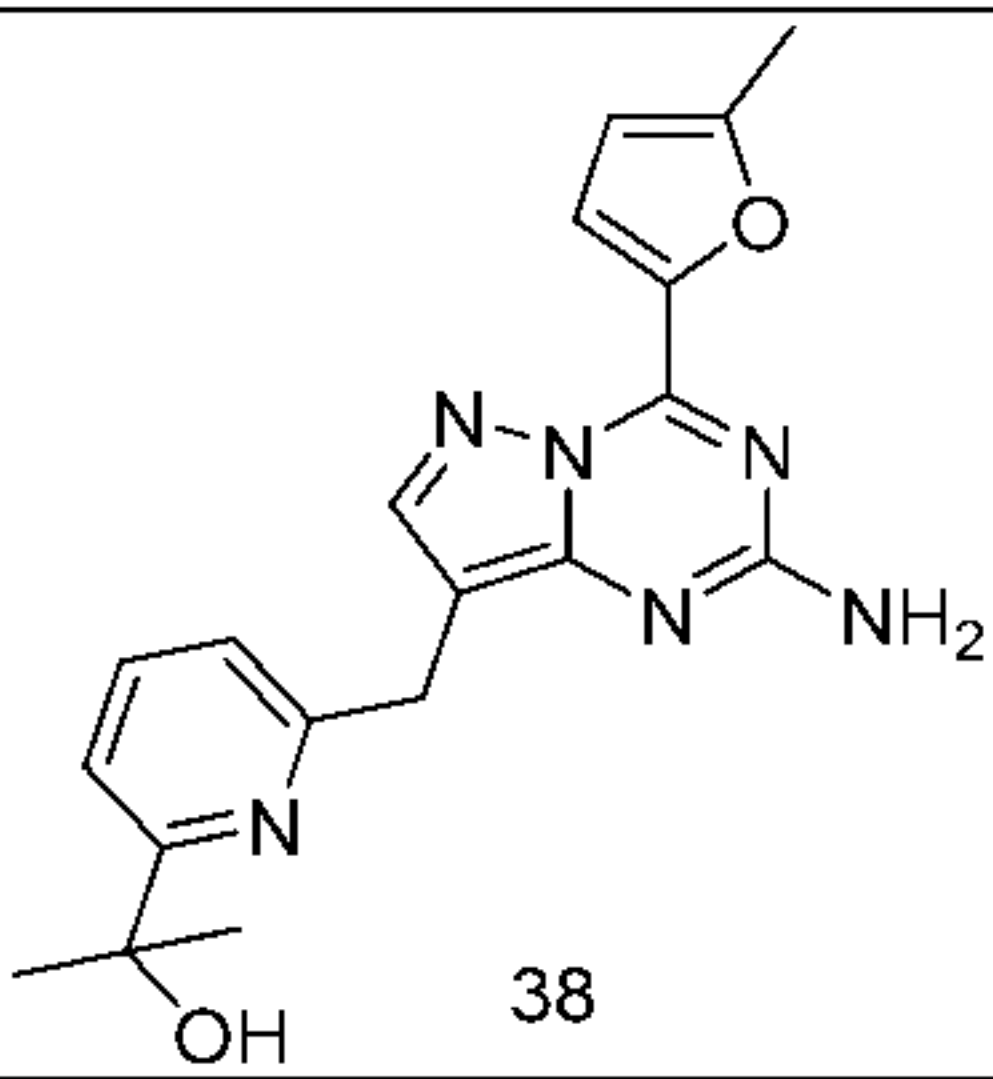
20	
	4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-丙基吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 20
21	
	(<i>R</i>)-4-(5-甲基呋喃-2-基)- <i>N</i> ⁸ -(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 21
22	
	8-((6-((環戊基氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 22
23	
	4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(吡啶-2-基氧基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 23

24	
	(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苄基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 24
25	
	(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)- <i>N</i> ⁸ -(3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苄基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 25
26	
	(S)- <i>N</i> ⁸ -(2-氟-3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苄基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 26
27	
	4-(5-甲基呋喃-2-基)- <i>N</i> ⁸ -(6-(嗎啡啉基甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 27

27c	 27c
	(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-8-基)胺基)吡啶-2-基)甲醇 27c
27d	 27d
	<i>N</i> ⁸ -(6-(氯甲基)吡啶-2-基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 27d
28	 28
	(<i>S</i>)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 28
29	 29
	4-(5-甲基呋喃-2-基)- <i>N</i> ⁸ -(6-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 29

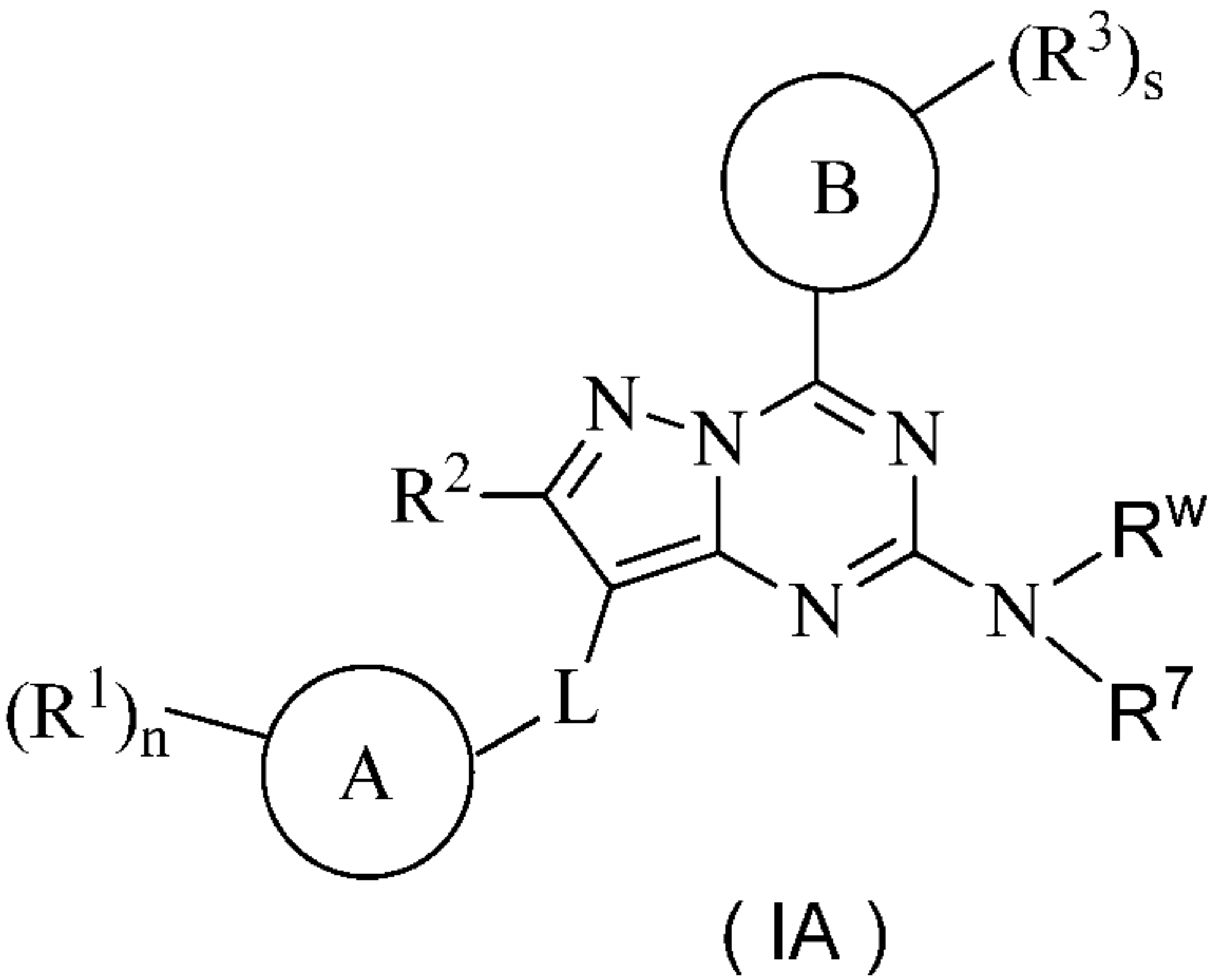
30	
	4-(5-甲基呋喃-2-基)- <i>N</i> ⁸ -(6-((四氫-1 <i>H</i> -呋喃並[3,4- <i>c</i>]吡咯-5(3 <i>H</i>)-基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 30
31	
	<i>N</i> ⁸ -(2-氟苯基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 31
32	
	<i>N</i> ⁸ -(6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 32
33	
	8-苄基-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 33

34	 34
	8-(3-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 34
35	 35
	2-(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三 吡-8-基)氧基)吡啶-2-基)丙基-2-醇 35
35a	 35a
	6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡 -8-基)氧基)吡啶甲酸甲酯 35a
36	 36
	1-(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三

	吡啶-2-基)乙基-1-酮 36
37	 37
	1-(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三 吡啶-8-基)氧基)吡啶-2-基)乙基-1-醇 37
38a	 38a
	6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡 -8-基)甲基)吡啶甲酸甲酯 38a
38	 38
	2-(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三 吡啶-8-基)甲基)吡啶-2-基)丙基-2-醇 38

或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽。

【0036】本發明的另一方面關於化學式(IA)所示的化合物：



或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R⁷ 為氫原子或 R^w；

L 選自 CR⁴R⁵、O、NH 或 S；

環 A 和環 B 相同或不同，且各自獨立地選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R¹ 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 Y-R^a；

Y 選自共價鍵或亞烷基；

R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、-OR^c、-COR⁹、-COOR⁹、-OS(O)_mR⁶、芳基和雜芳基；其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和-OS(O)_mR⁶中的一個或多個取代基所取代；

R^c選自氫原子、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基和雜環基，其中所述的烷基、環烷基和雜環基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

R²選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R³選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R⁴和 R⁵相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基和羥烷基；

或者 R⁴和 R⁵一起形成=NH 或=O；

R⁶選自氫原子、鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R⁹選自氫原子、烷基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

n 為 0、1、2、3 或 4；

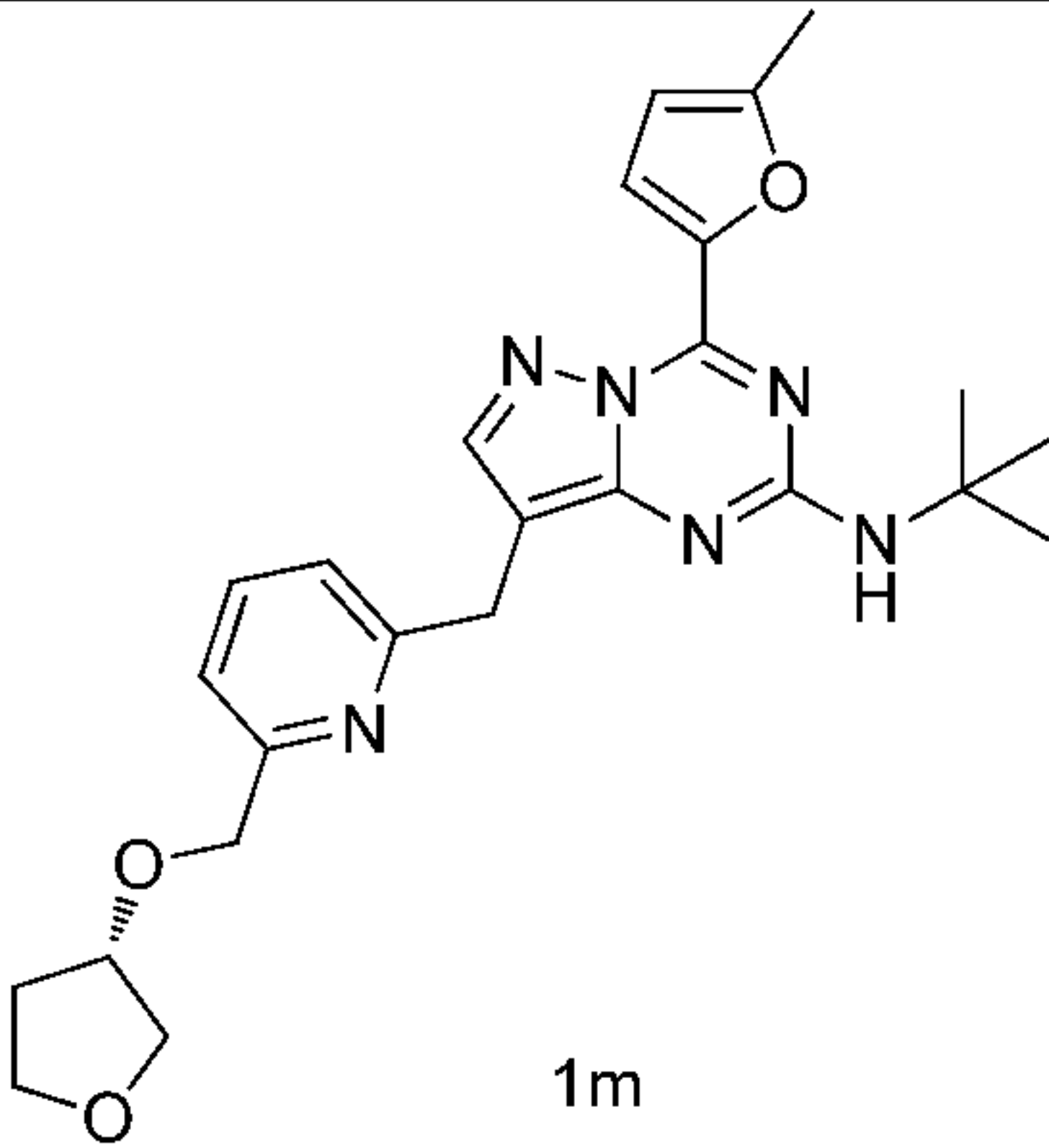
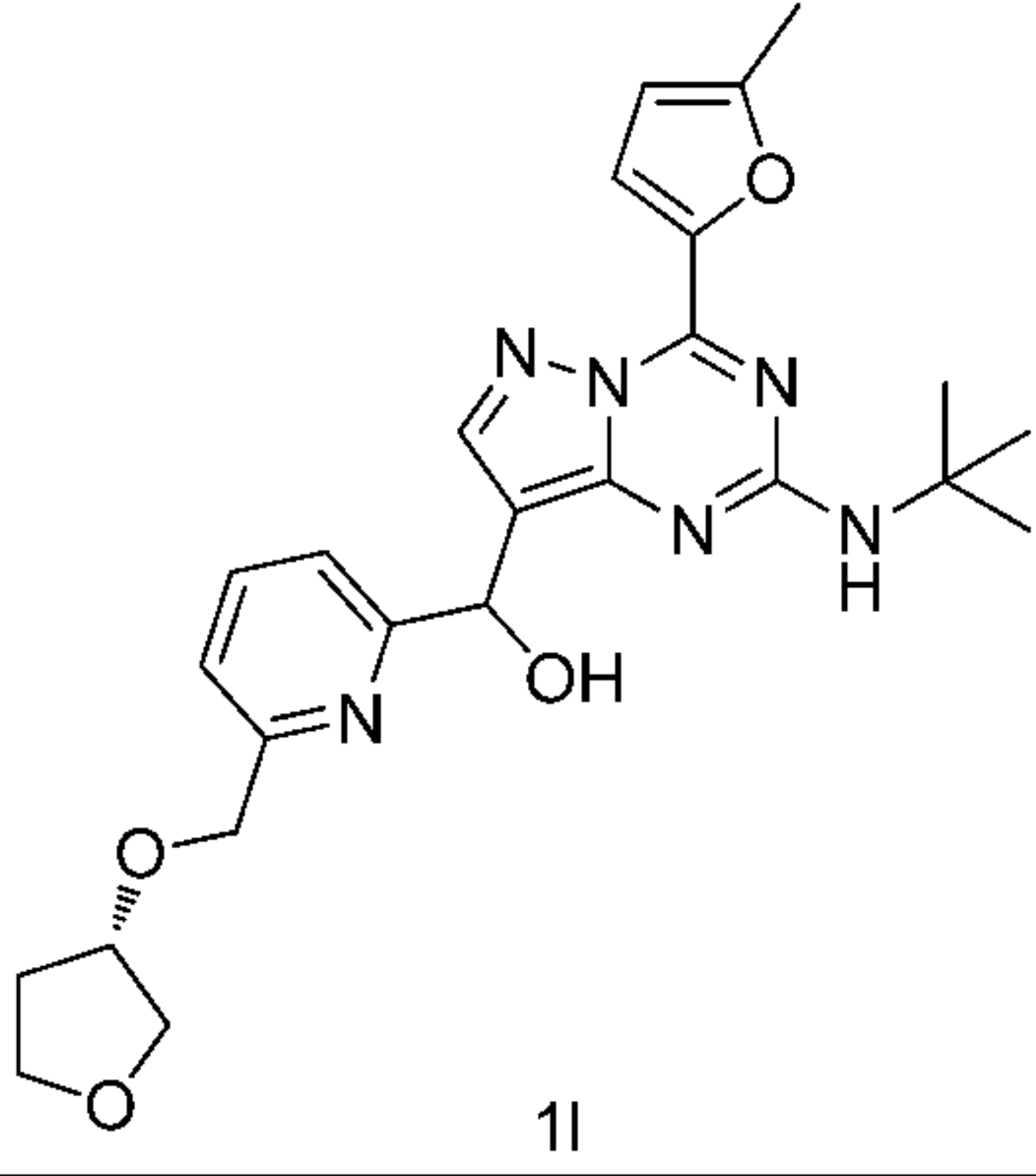
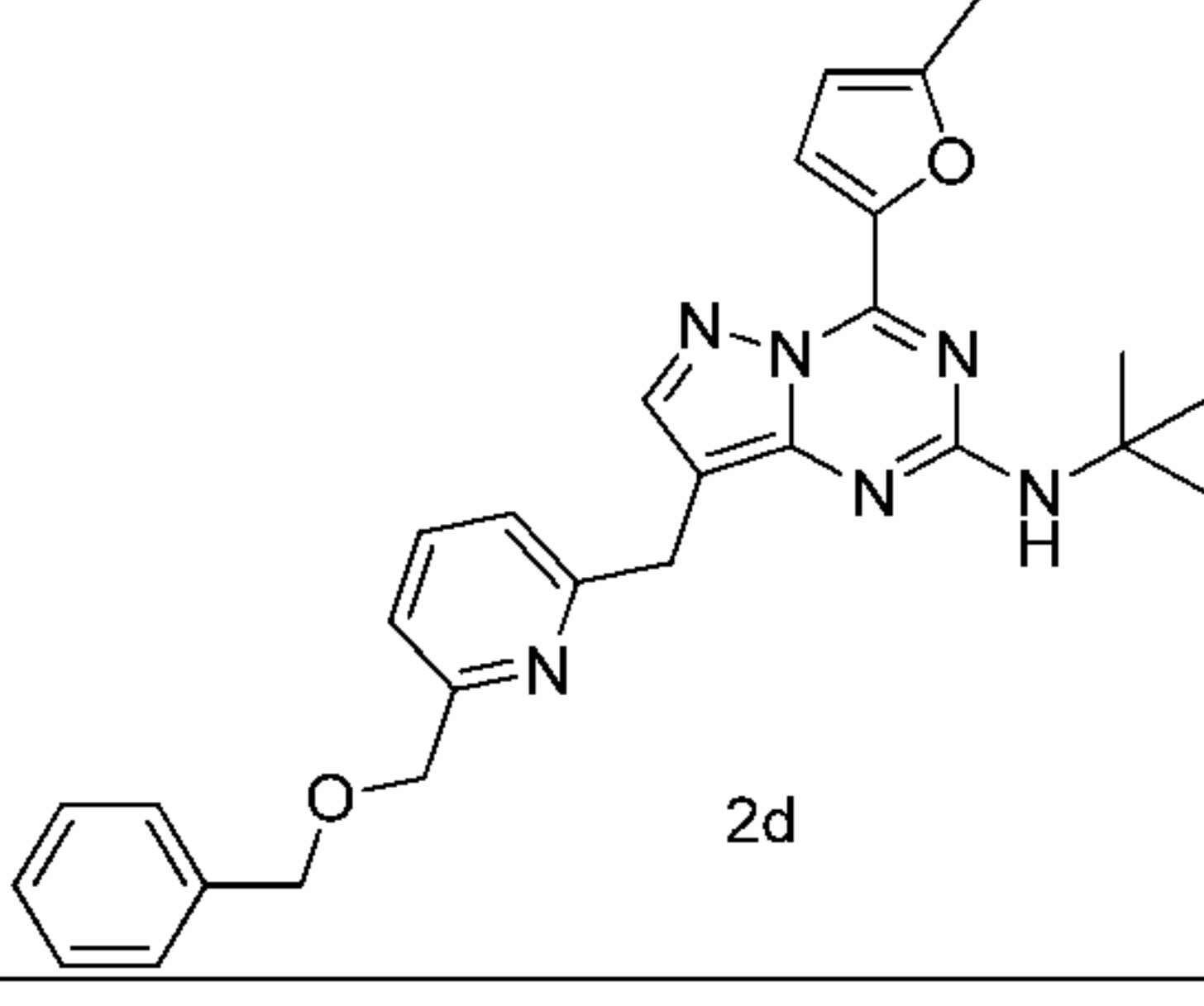
s 為 0、1、2 或 3；且

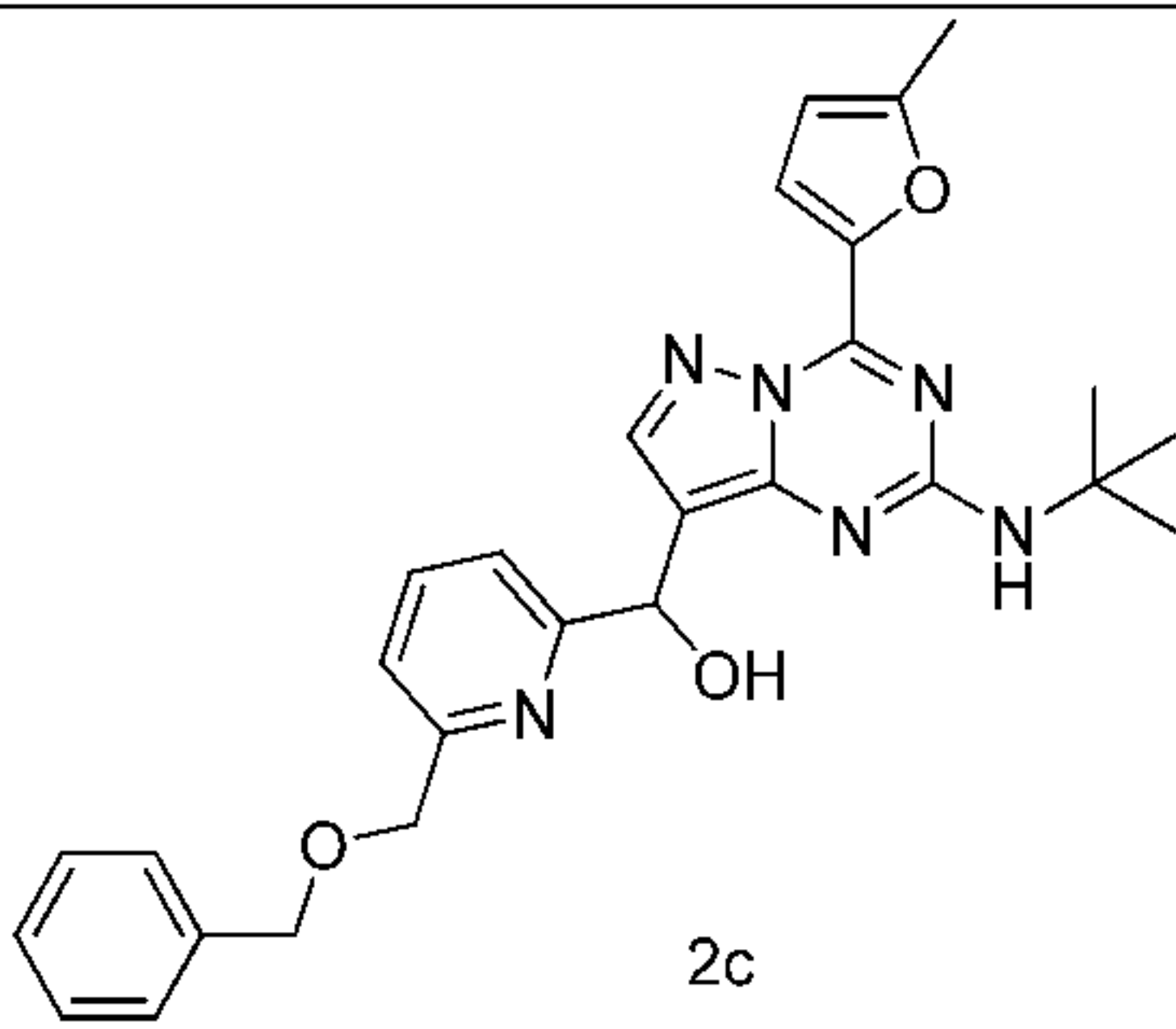
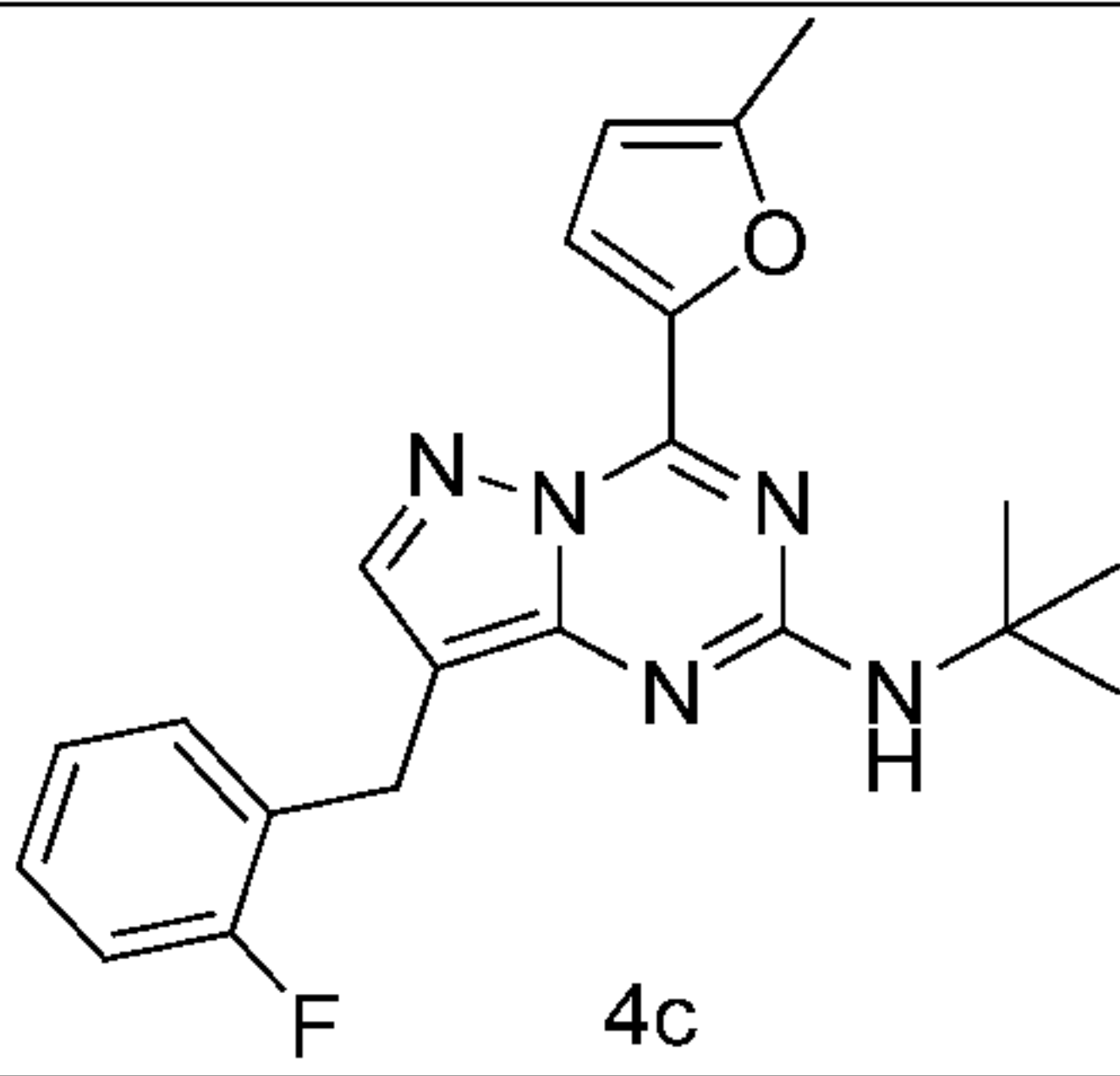
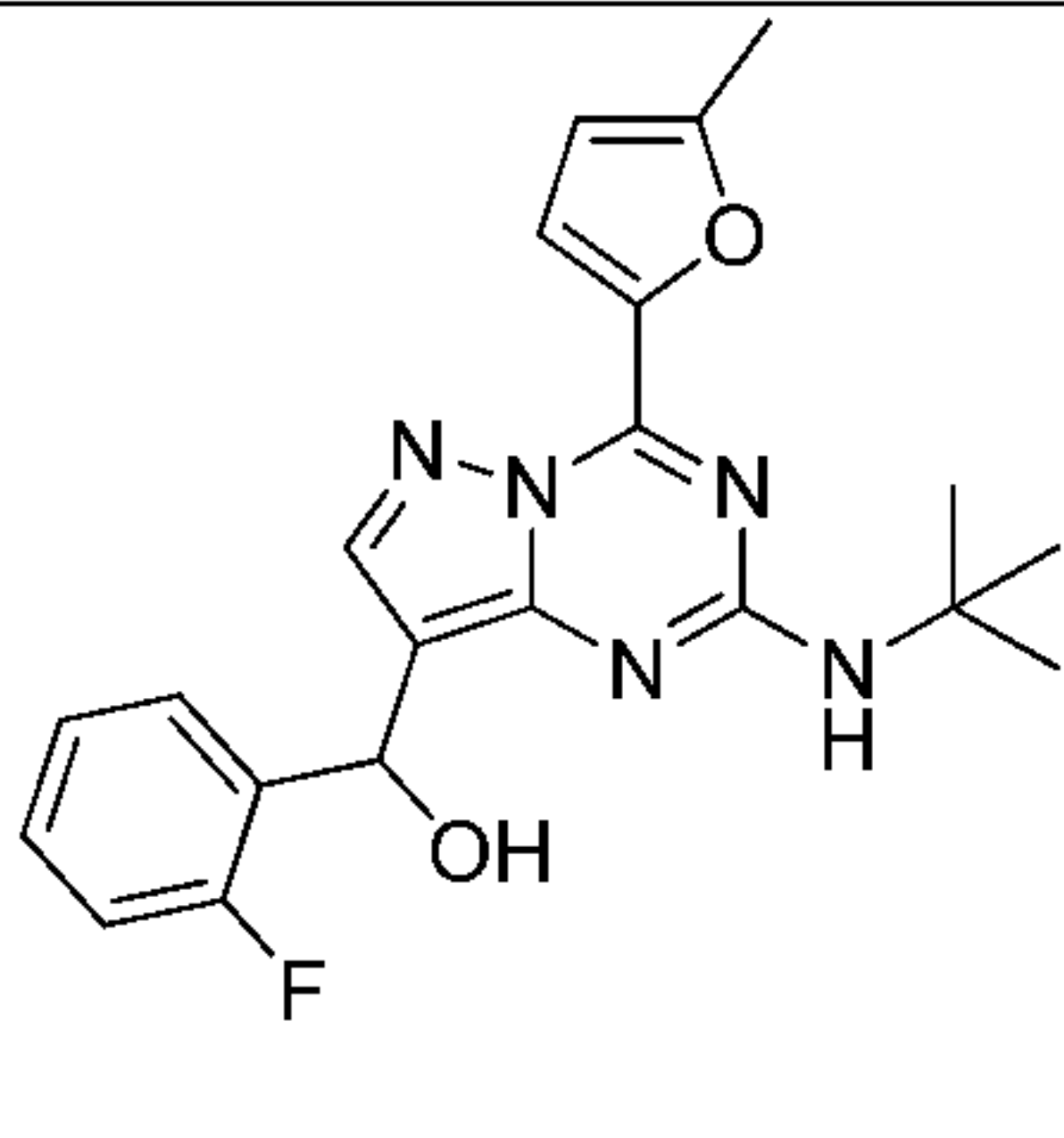
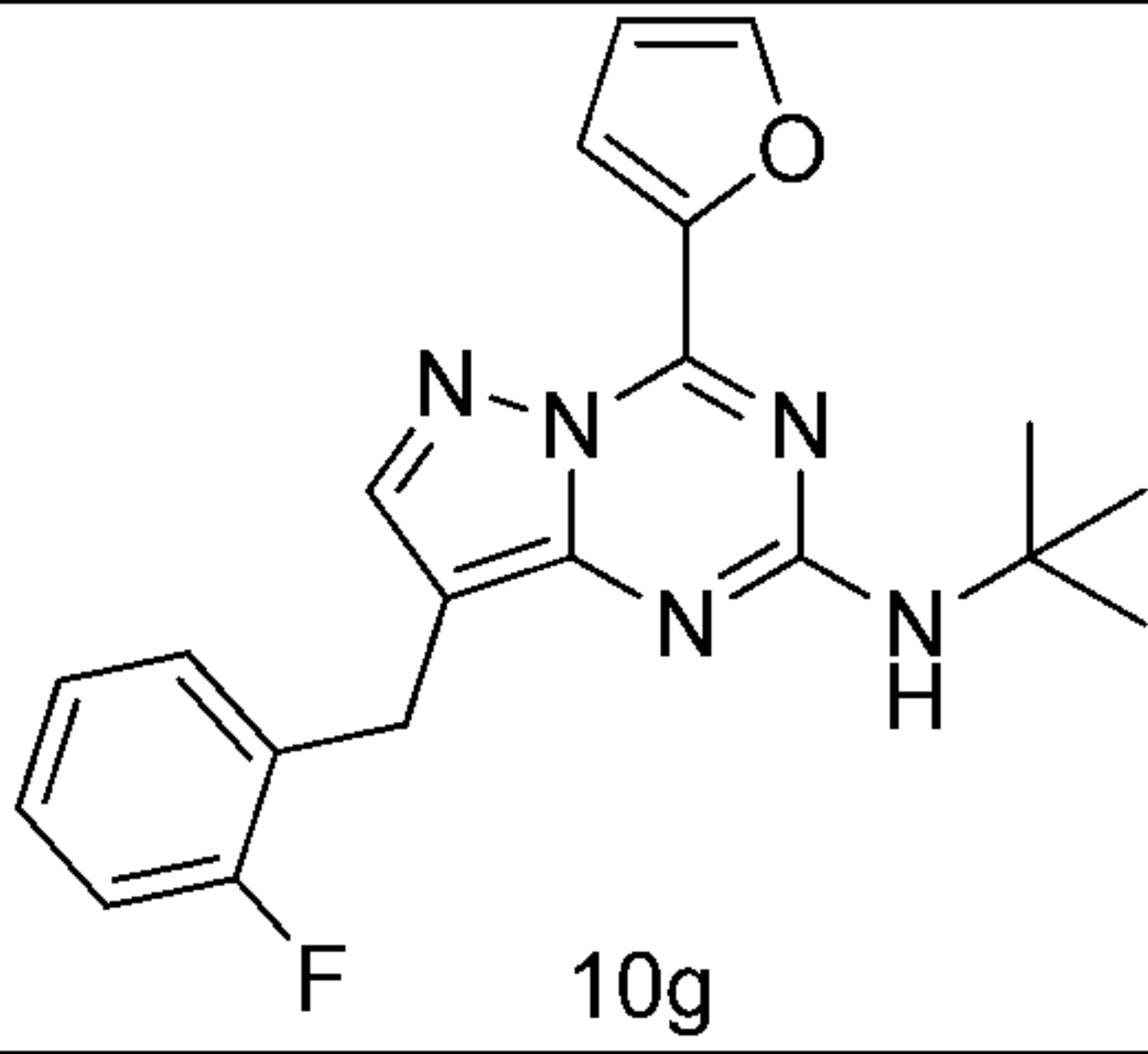
m 為 1 或 2。

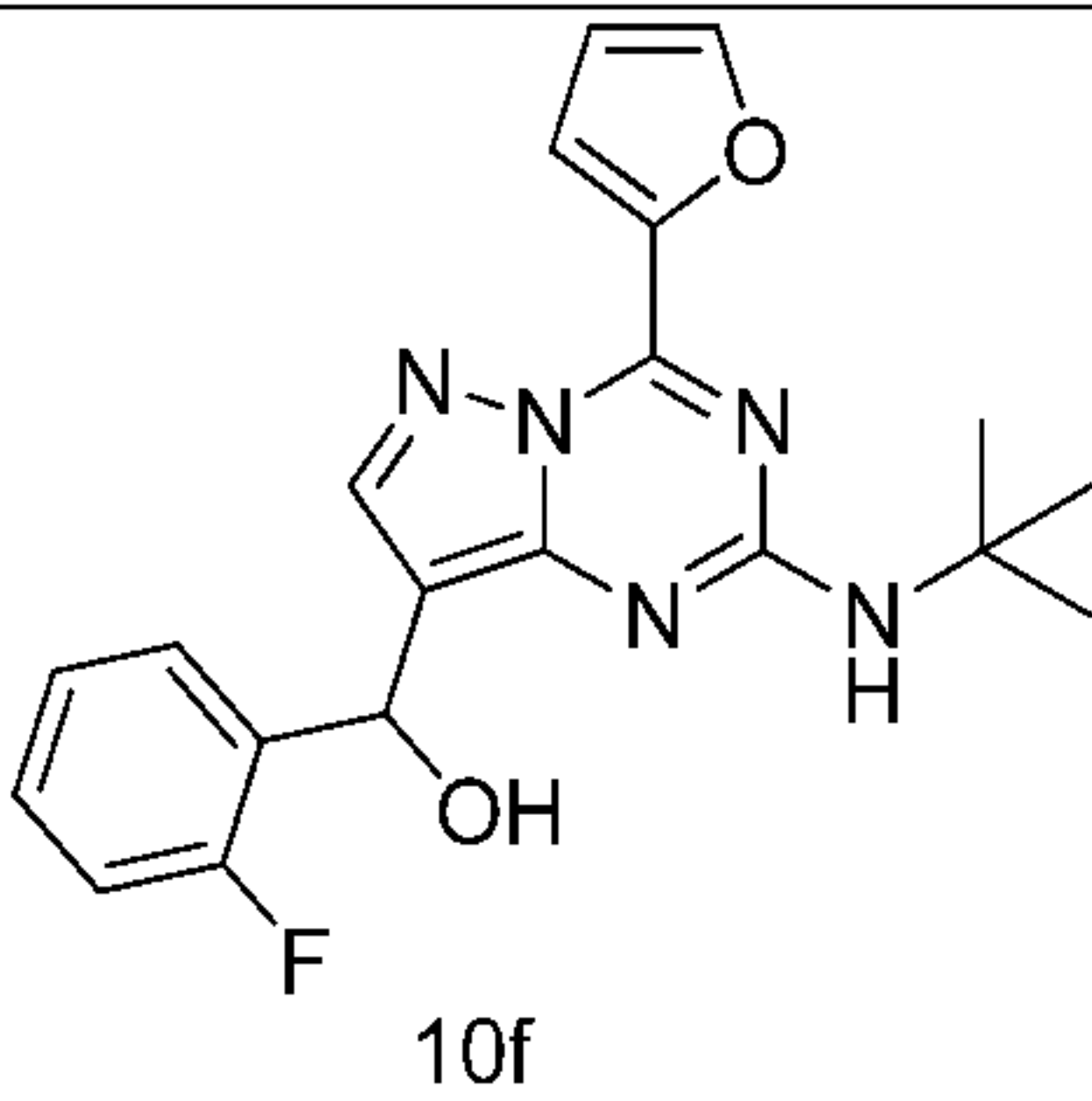
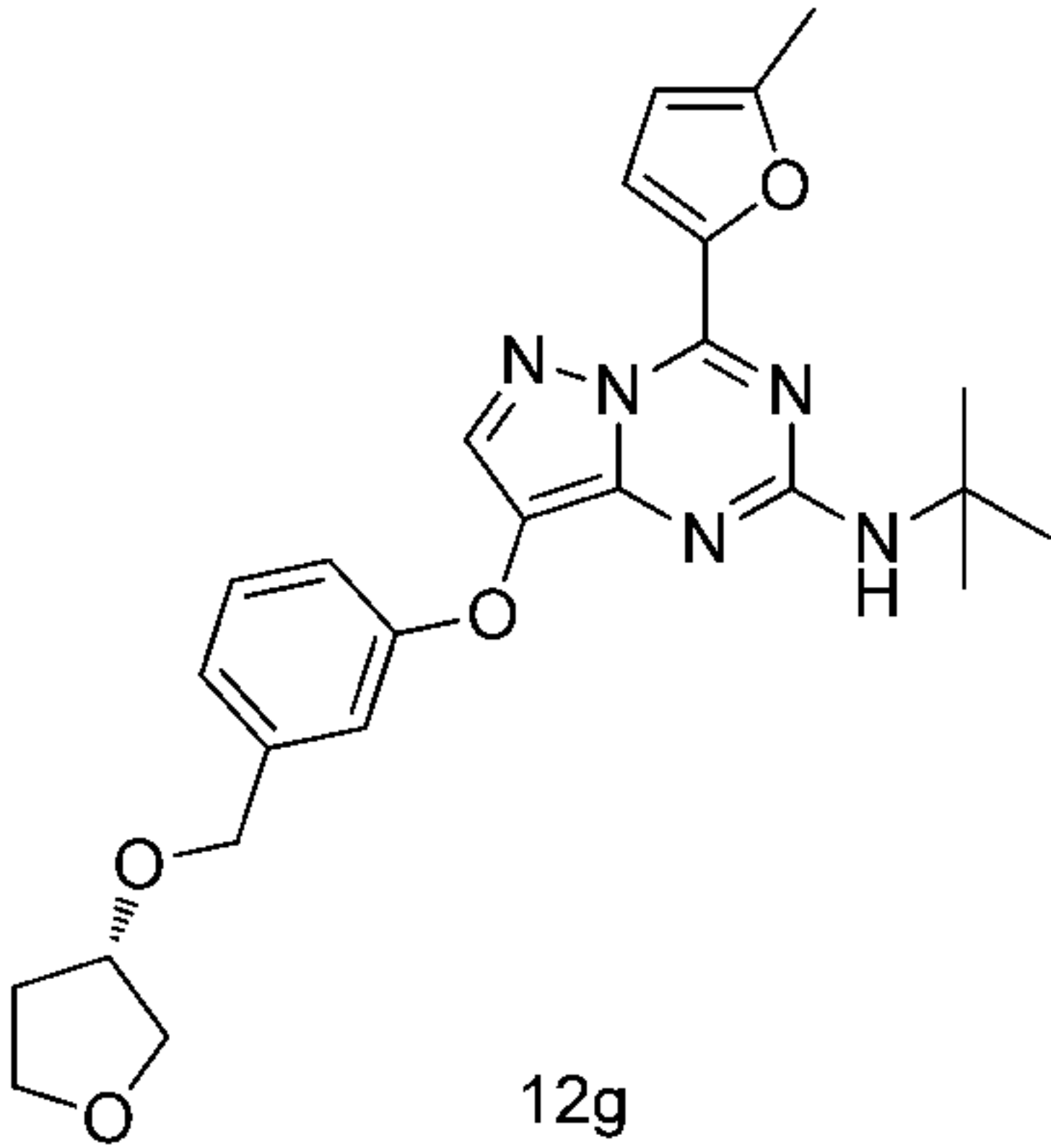
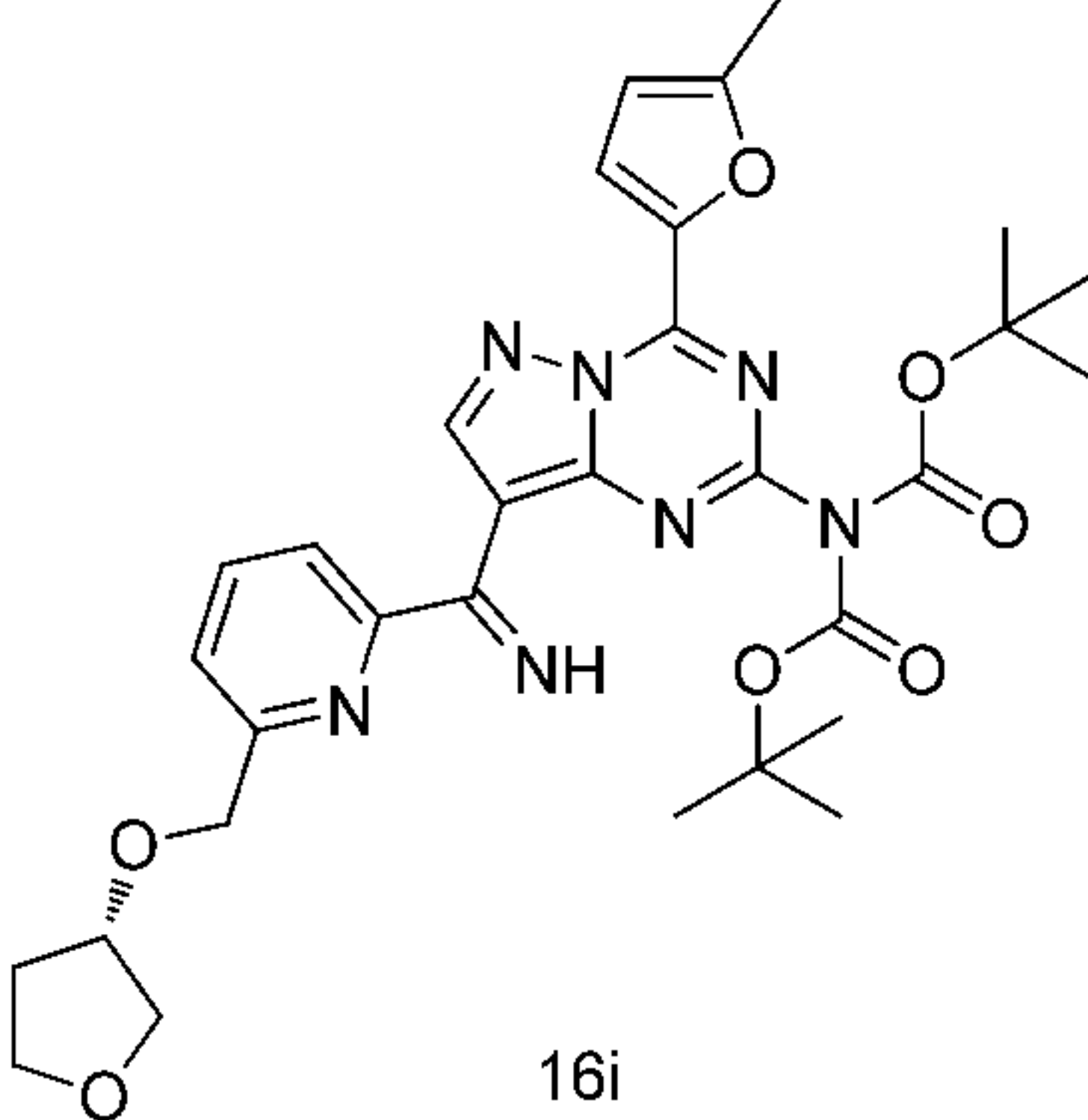
【0037】所述的化學式(IA)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中，各基團可以如化學式(I)中所定義。

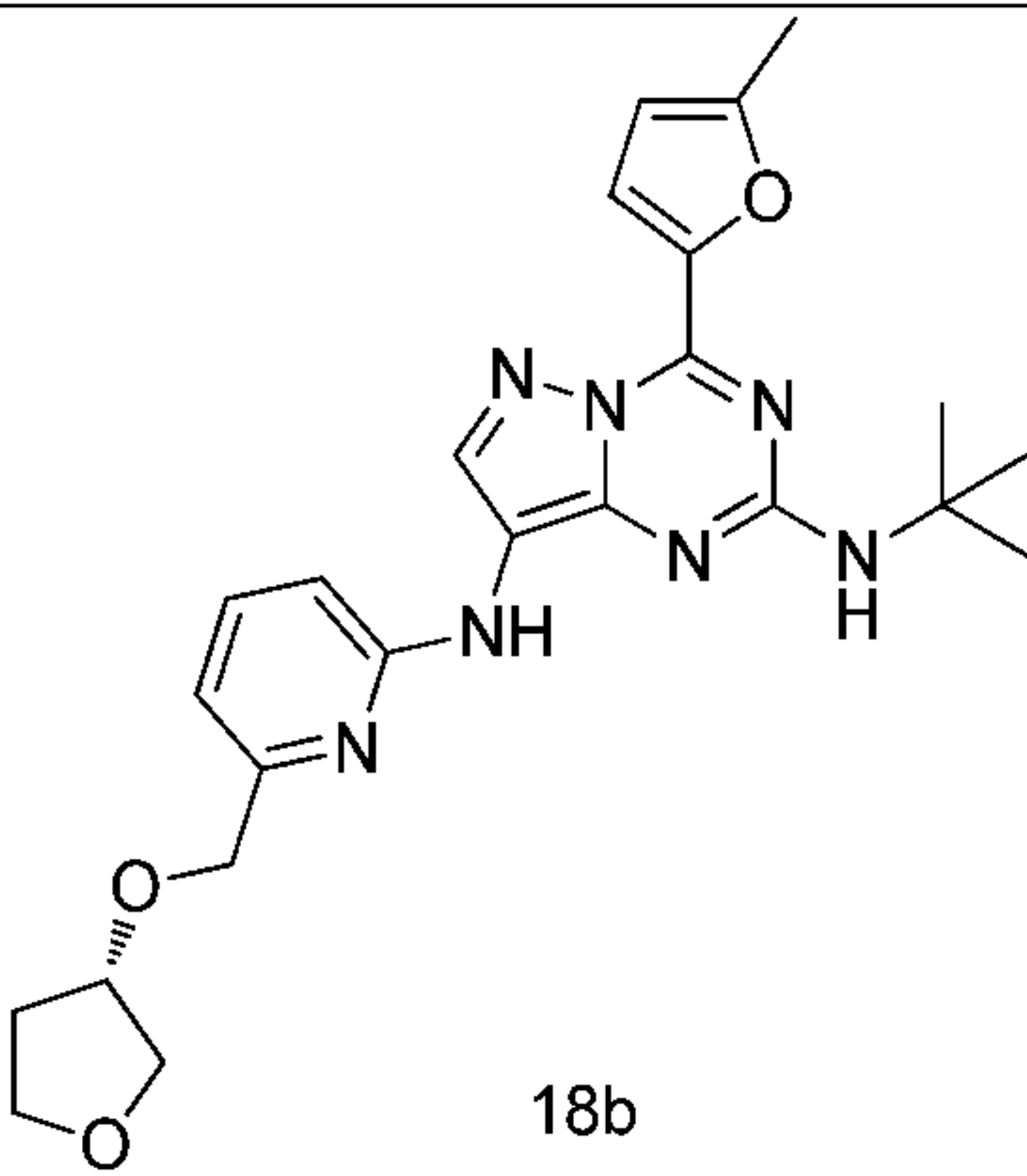
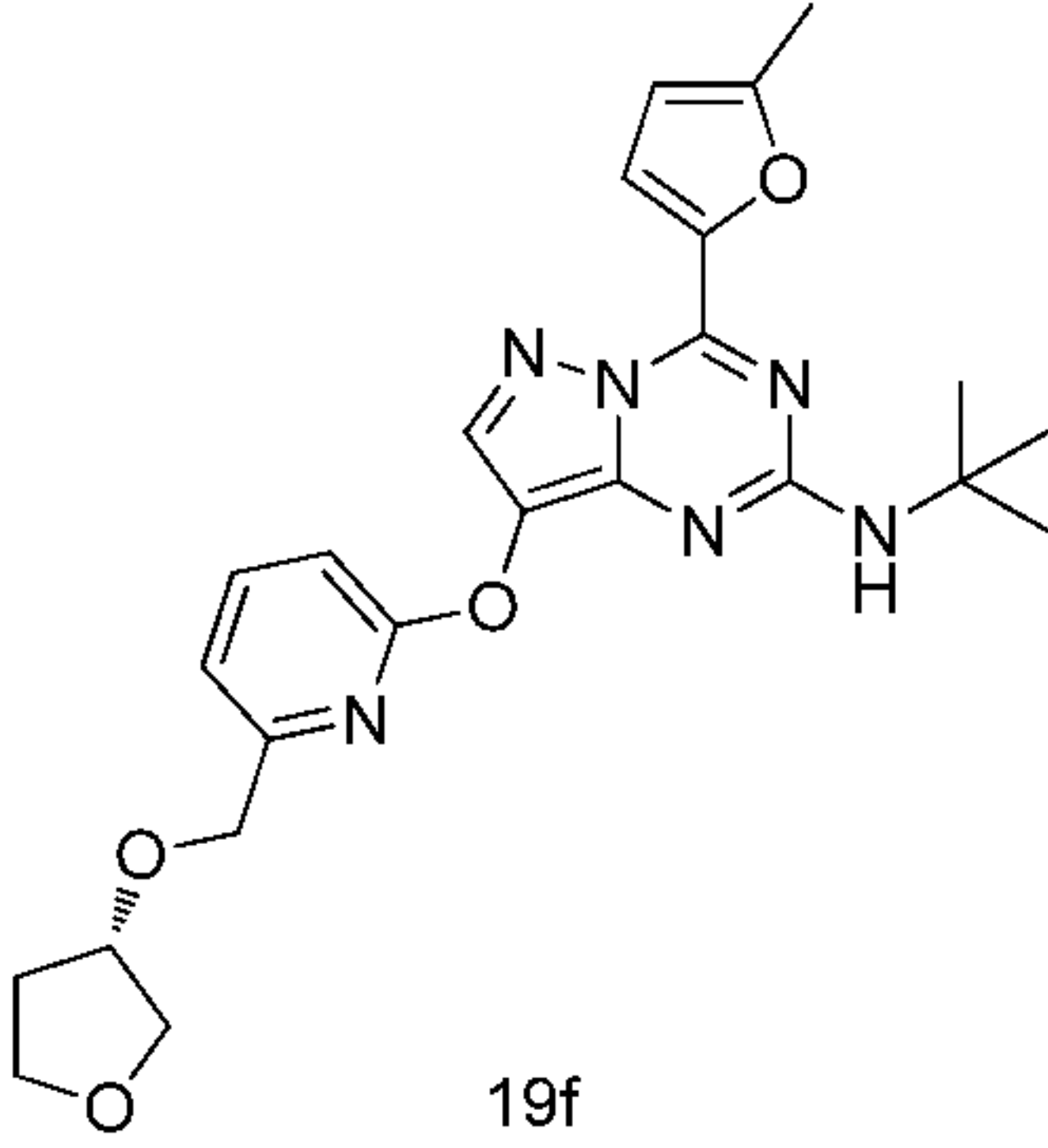
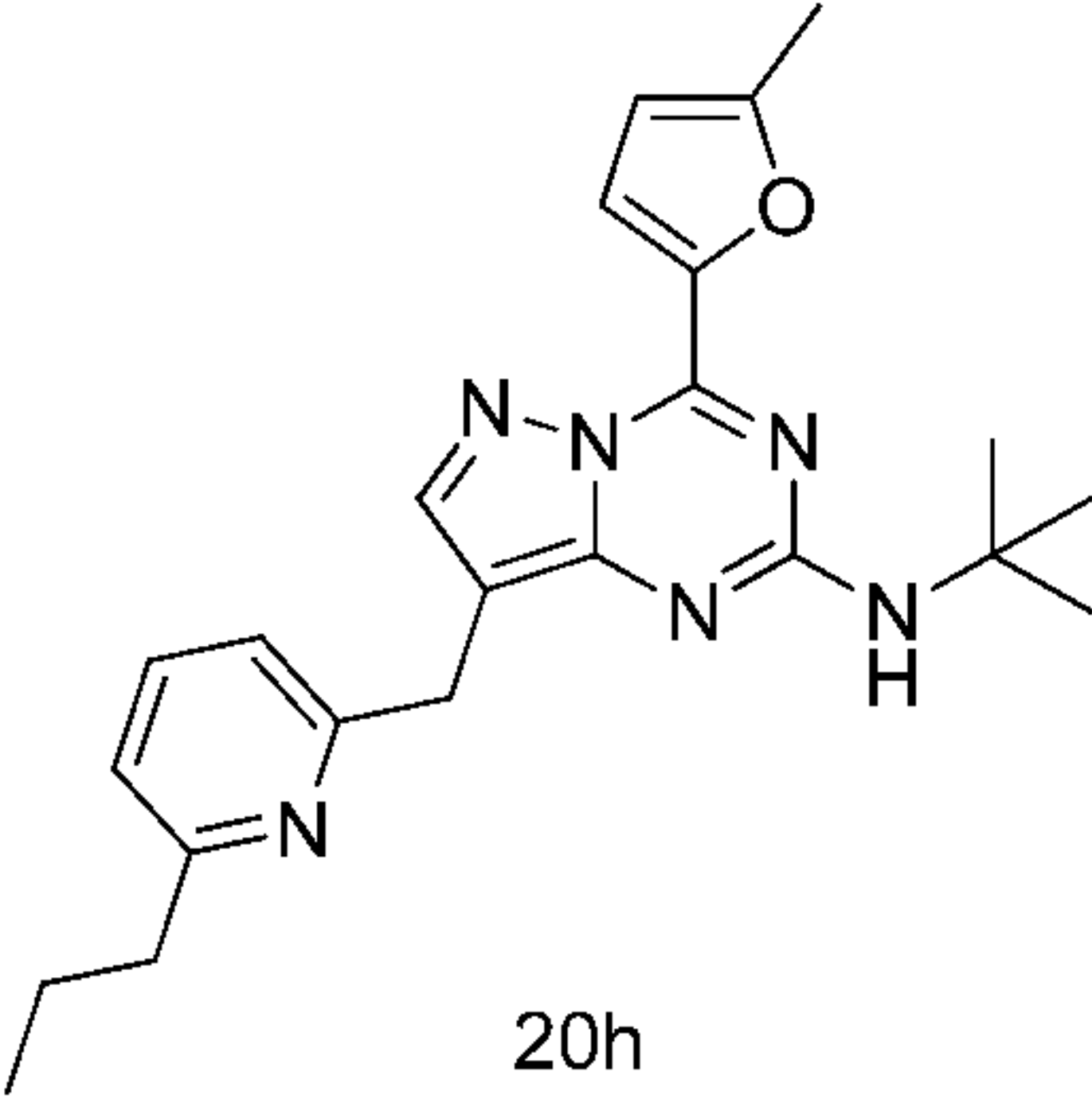
【0038】本發明的典型化合物包括但不限於：

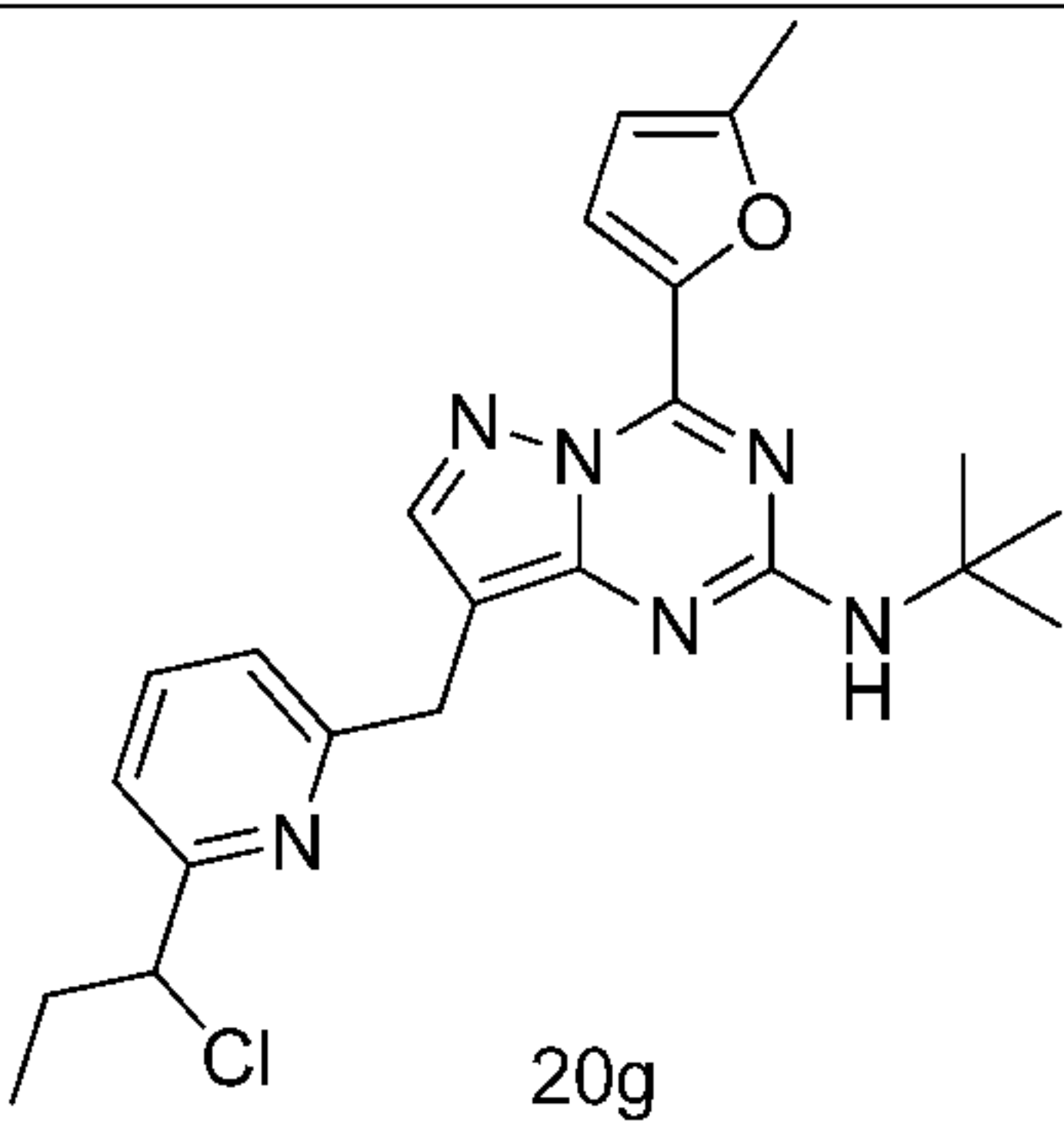
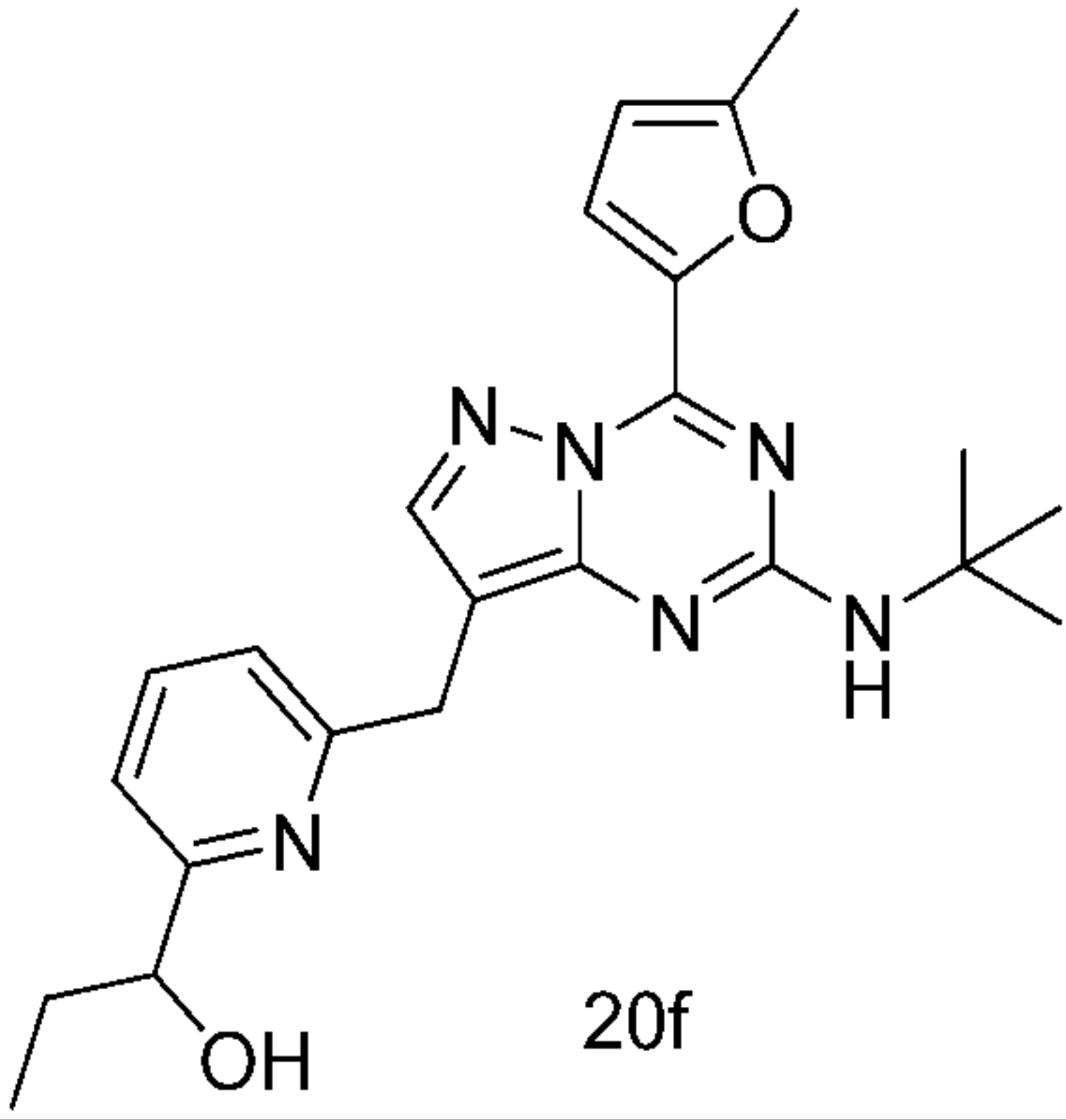
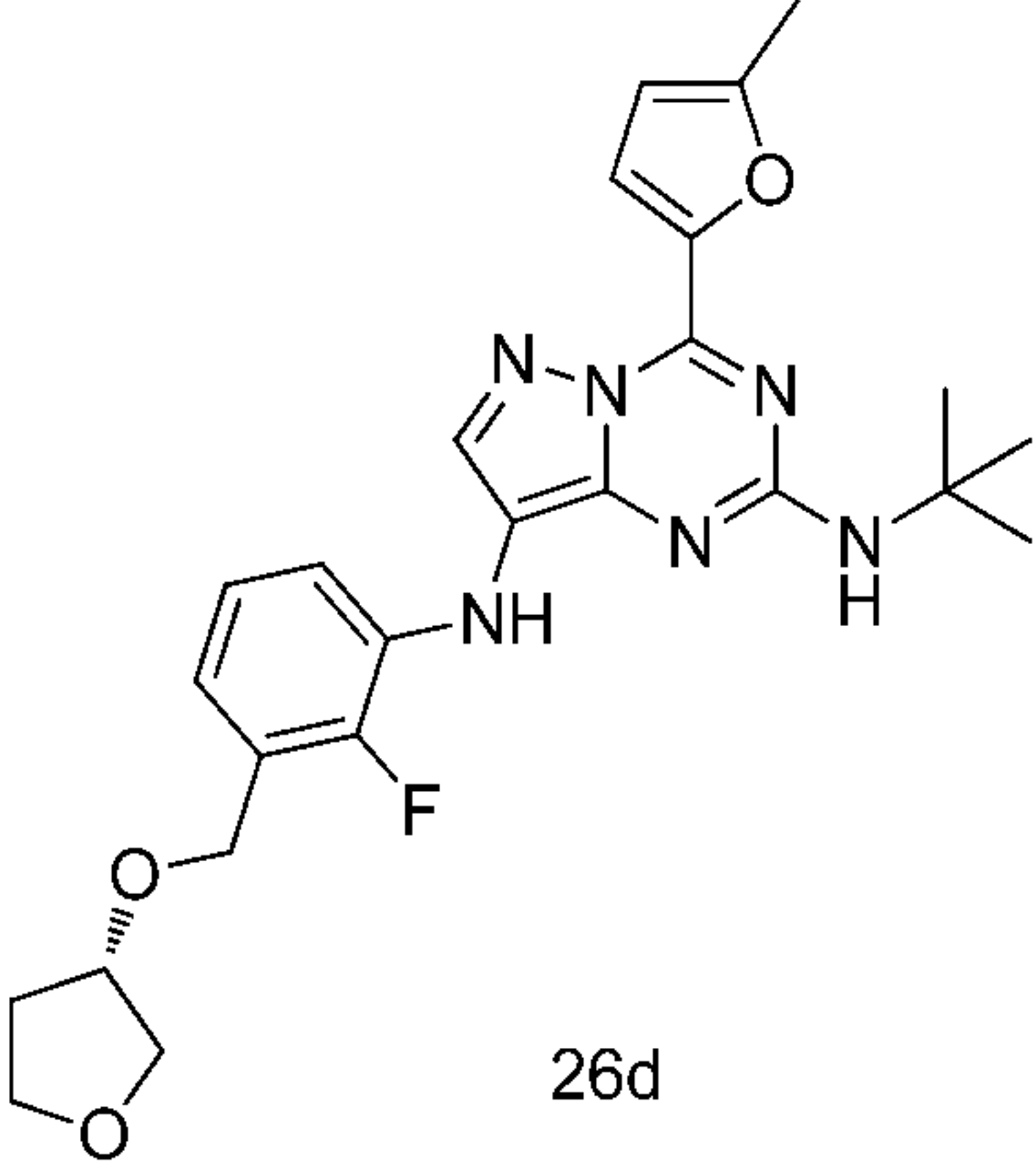
實施例 編號	化合物結構與命名
-----------	----------

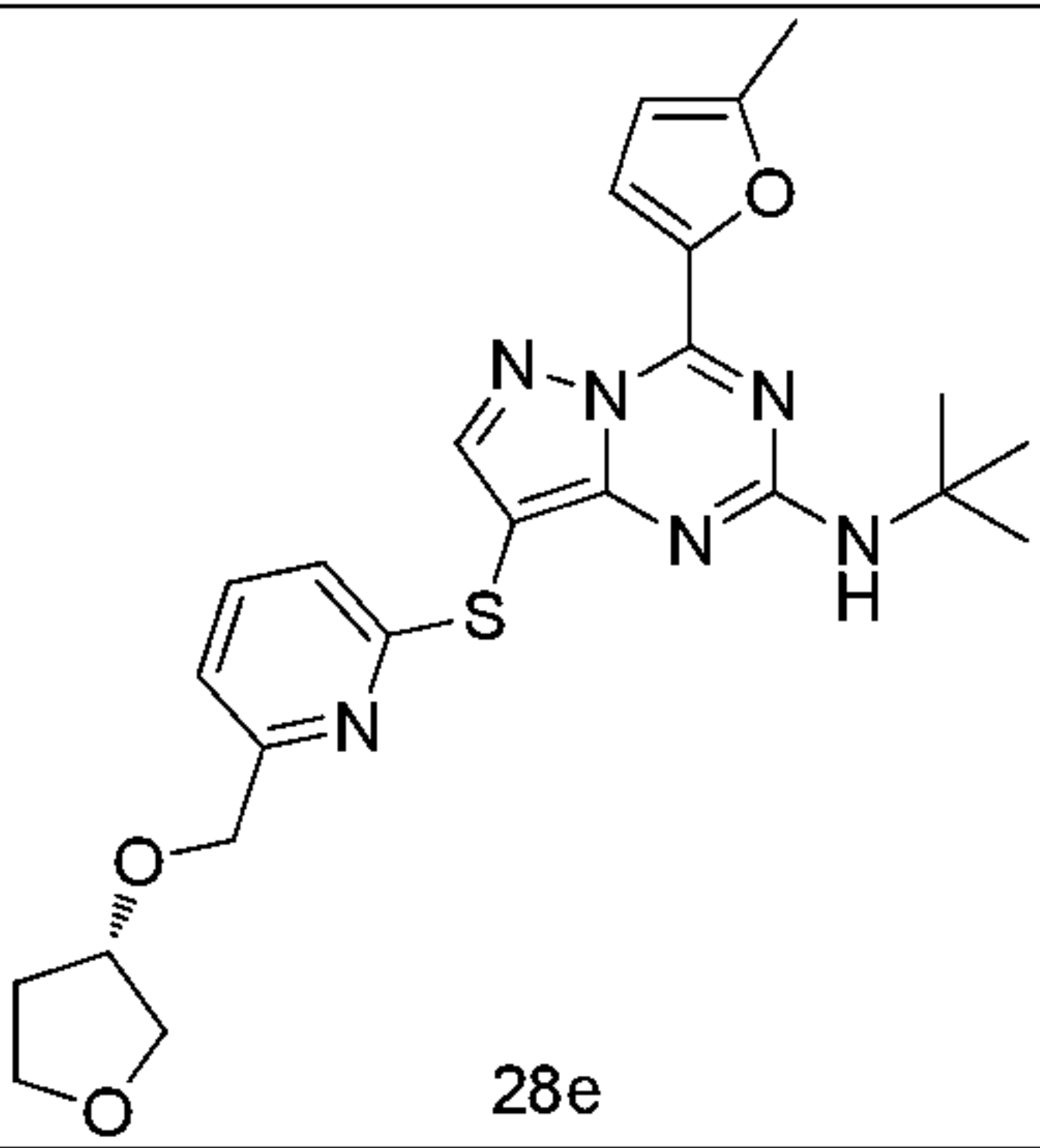
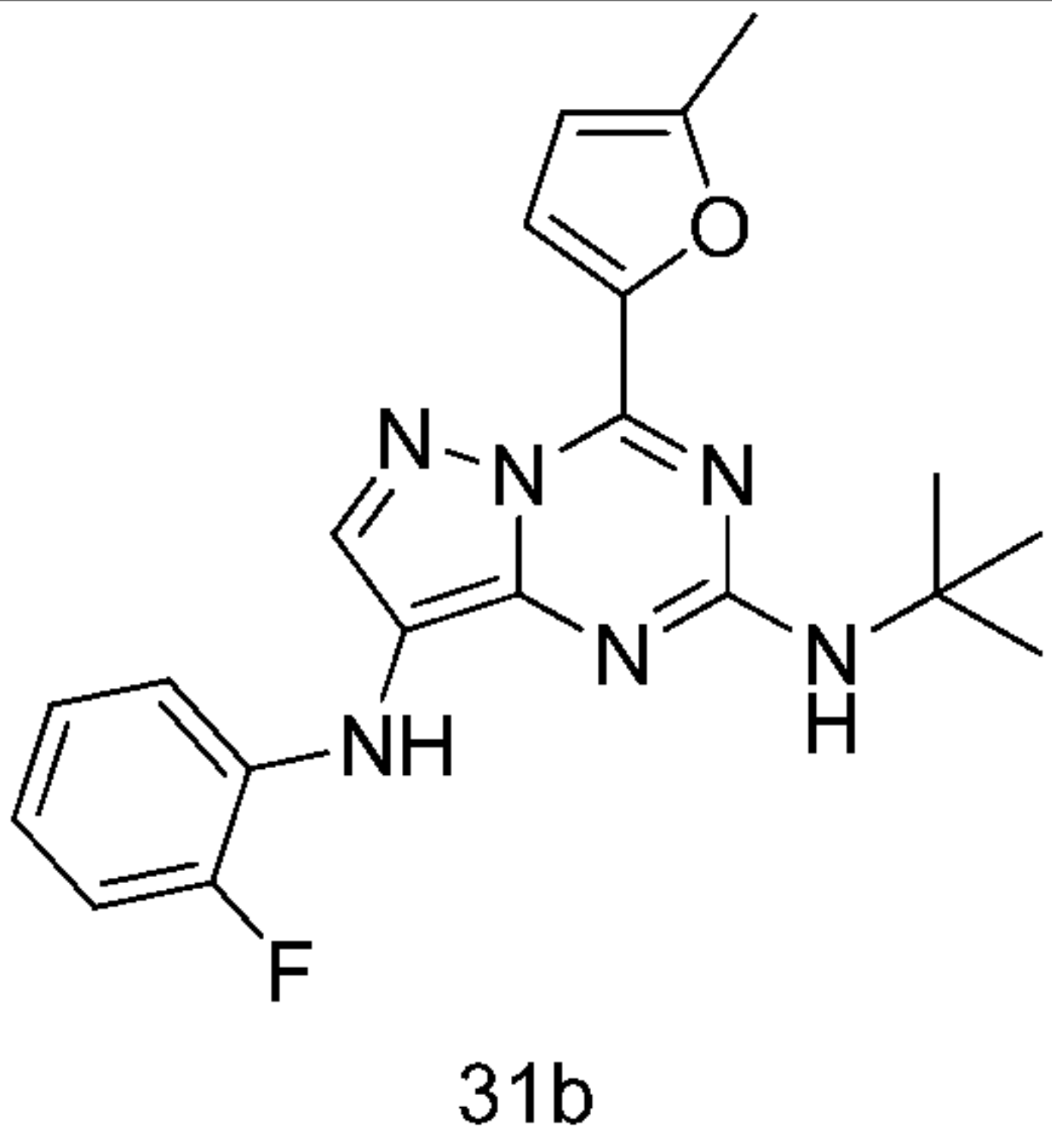
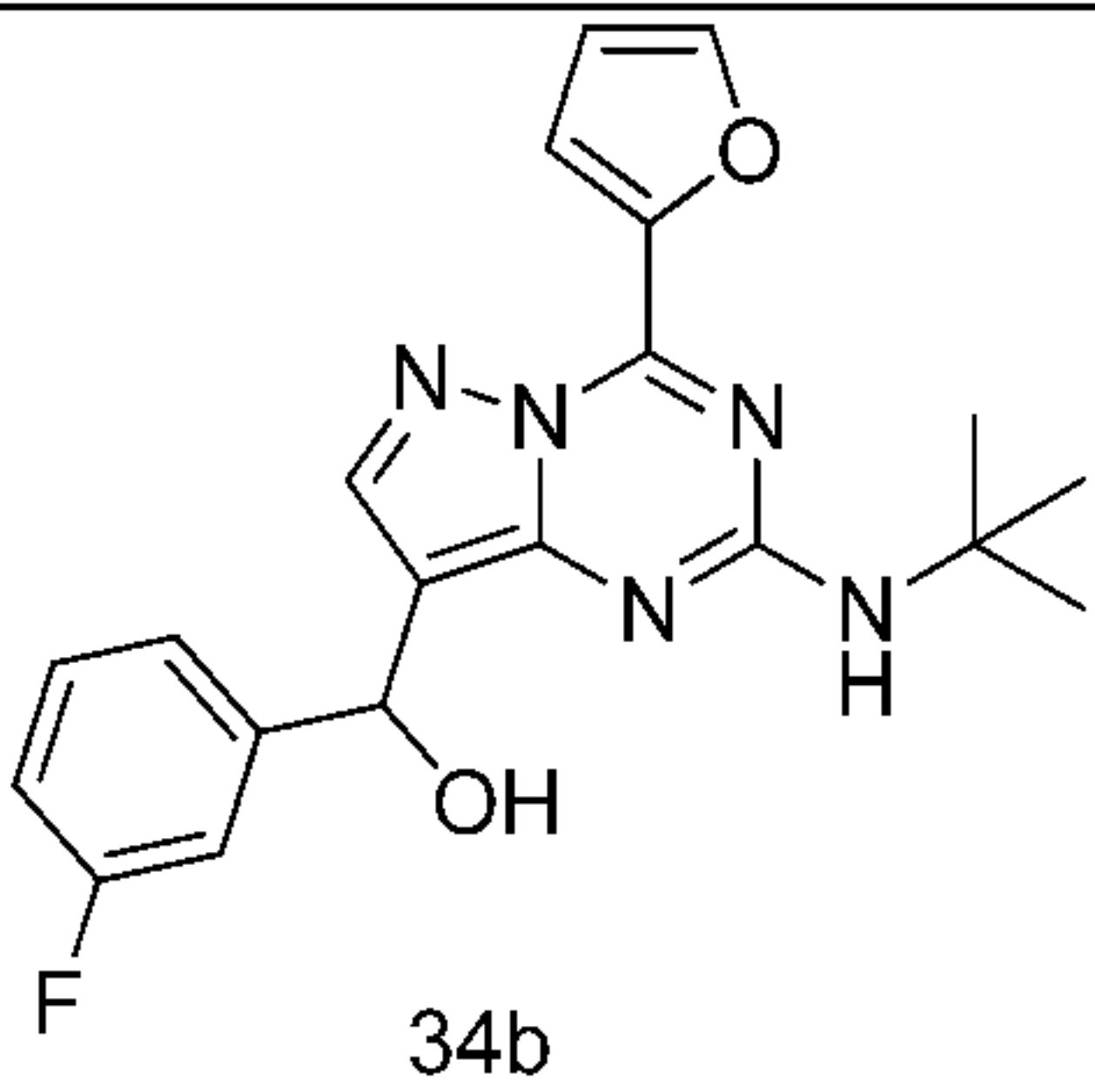
1m	
	(S)-N-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 1m
1l	
	(2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-8-基)(6-(((<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲醇 1l
2d	
	8-((6-((苄氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-N-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 2d

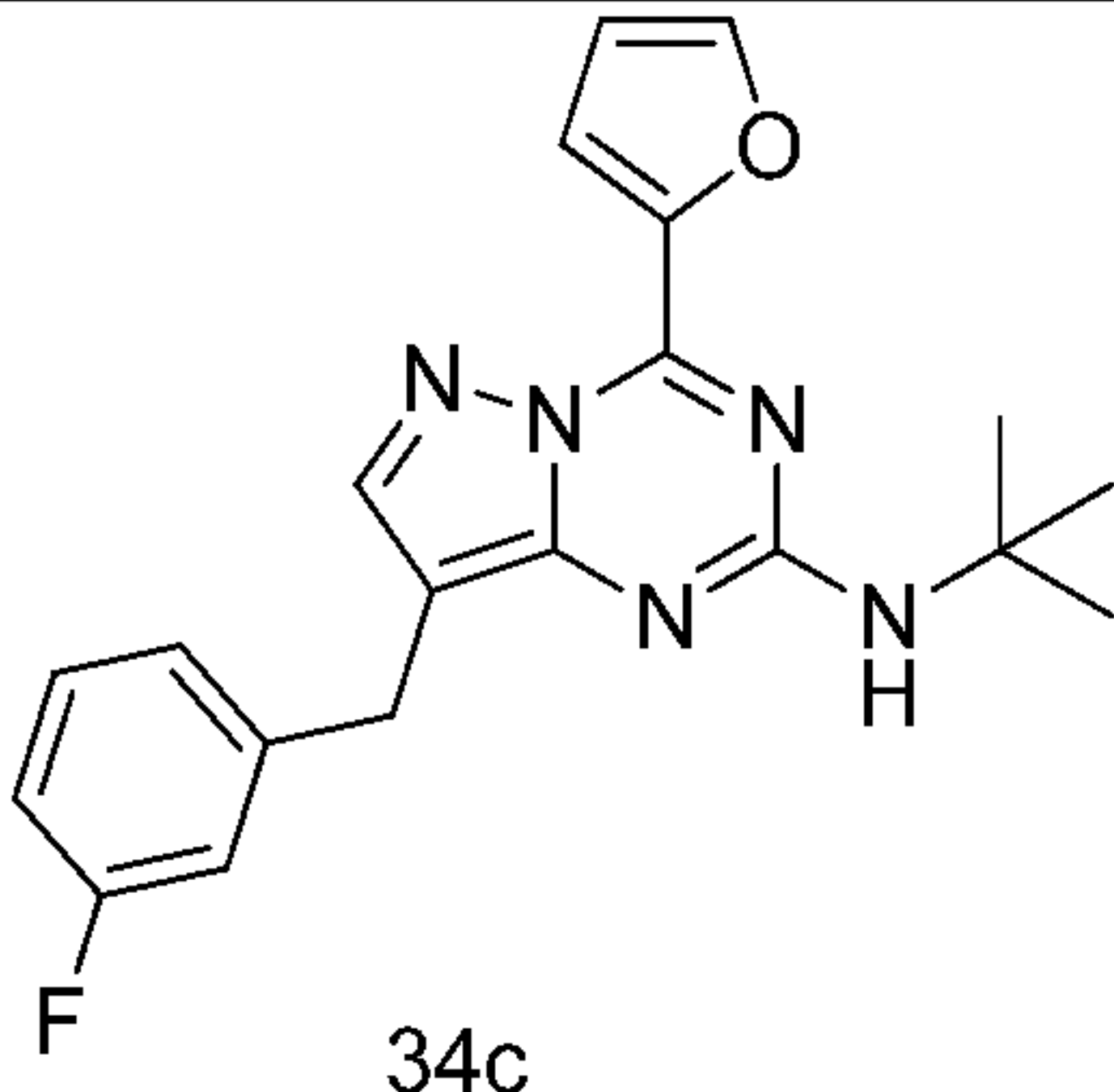
2c	
	(6-((苄氧基)甲基)吡啶-2-基)(2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-8-基)甲醇 2c
4c	
	<i>N</i> -(三級丁胺基)-8-(2-氟苄基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 4c
4b	
	(2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-8-基)(2-氟苯基)甲醇 4b
10g	
	<i>N</i> -(三級丁基)-8-(2-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 10g

10f	
	(2-(三級丁胺基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-8-基)(2-氟苯基)甲醇 10f
12g	
	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯氧基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 12g
16i	
	<i>N</i> -三級丁氧羰基- <i>N</i> -[4-(5-甲基-2-呋喃基)-8-[6-[[<i>(3S)</i>]-四氫呋喃-3-基]氧基甲基]吡啶-2-甲醯亞胺]吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-基]胺基甲酸三級丁酯 16i

18b	 18b
	(S)-N ² -(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-N ⁸ -(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 18b
19f	 19f
	(S)-N-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 19f
20h	 20h
	N-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-丙基吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 20h

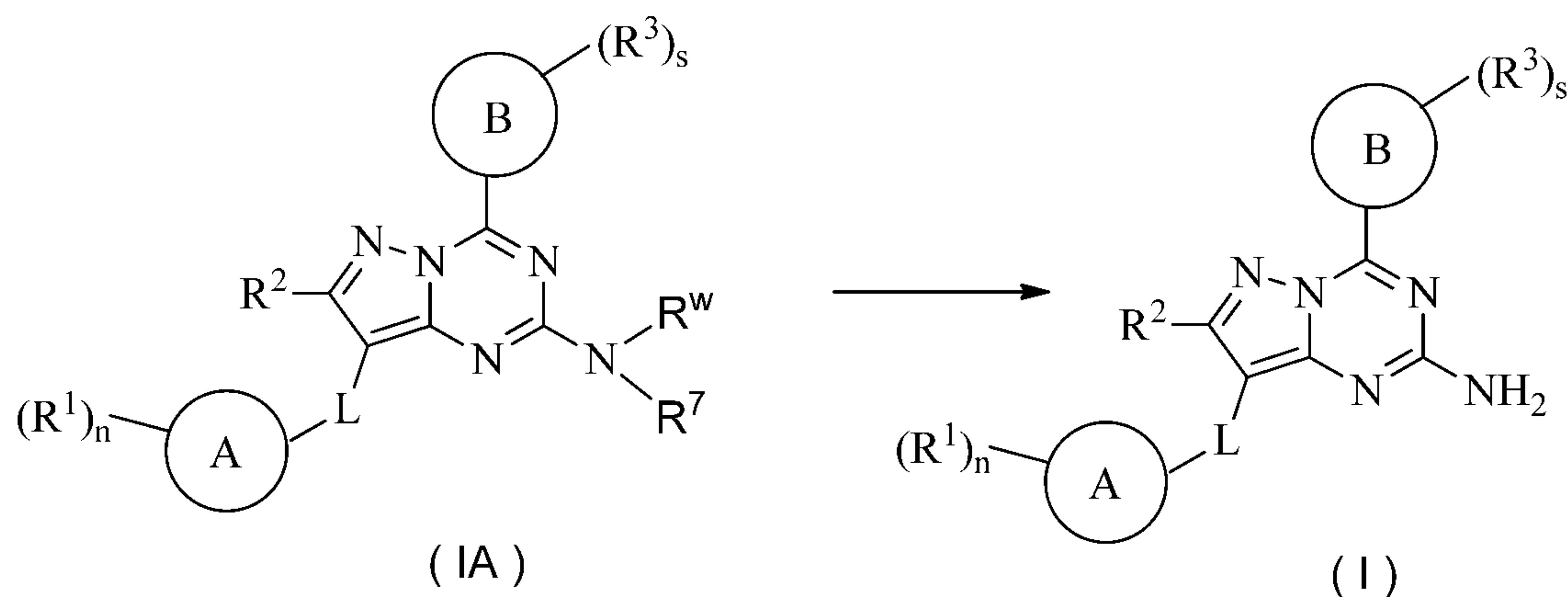
20g	 20g
	<i>N</i> -(三級丁基)-8-((6-(1-氯丙基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 20g
20f	 20f
	1-(6-((2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃 2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-8-基)甲基)吡啶-2-基)丙基-1-醇 20f
26d	 26d
	(<i>S</i>)- <i>N</i> ² -(三級丁基)- <i>N</i> ⁸ -(2-氟-3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 26d

28e	 28e
	(S)-N-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 28e
31b	 31b
	N^2 -(三級丁基)- N^8 -(2-氟苯基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-2,8-二胺 31b
34b	 34b
	(2-(三級丁胺基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5- <i>a</i>][1,3,5]三吡-8-基)(3-氟苯基)甲醇 34b

34c	 34c
	<i>N</i>-(三級丁基)-8-(3-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并 [1,5-<i>a</i>][1,3,5]三吡-2-胺 34c

Q

【0039】 本發明的另一方面關於一種製備化學式(I)所示的化合物的方法，該方法包括：



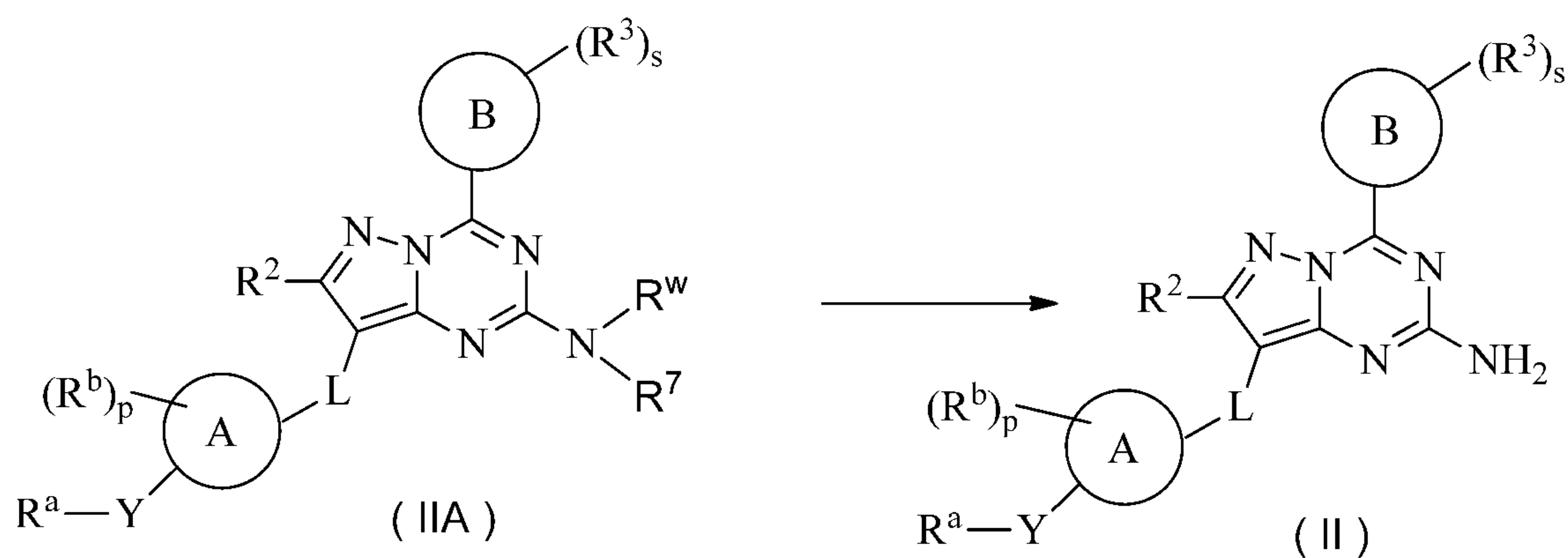
化學式(IA)的化合物脫去胺基保護基，得到化學式(I)的化合物，
其中：

R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ;

環A、環B、L、 $R^1 \sim R^3$ 、n和s如化學式(I)中所定義。

【0040】 本發明的另一方面關於一種製備化學式(II)所示的化合物的方法，該方法包括：



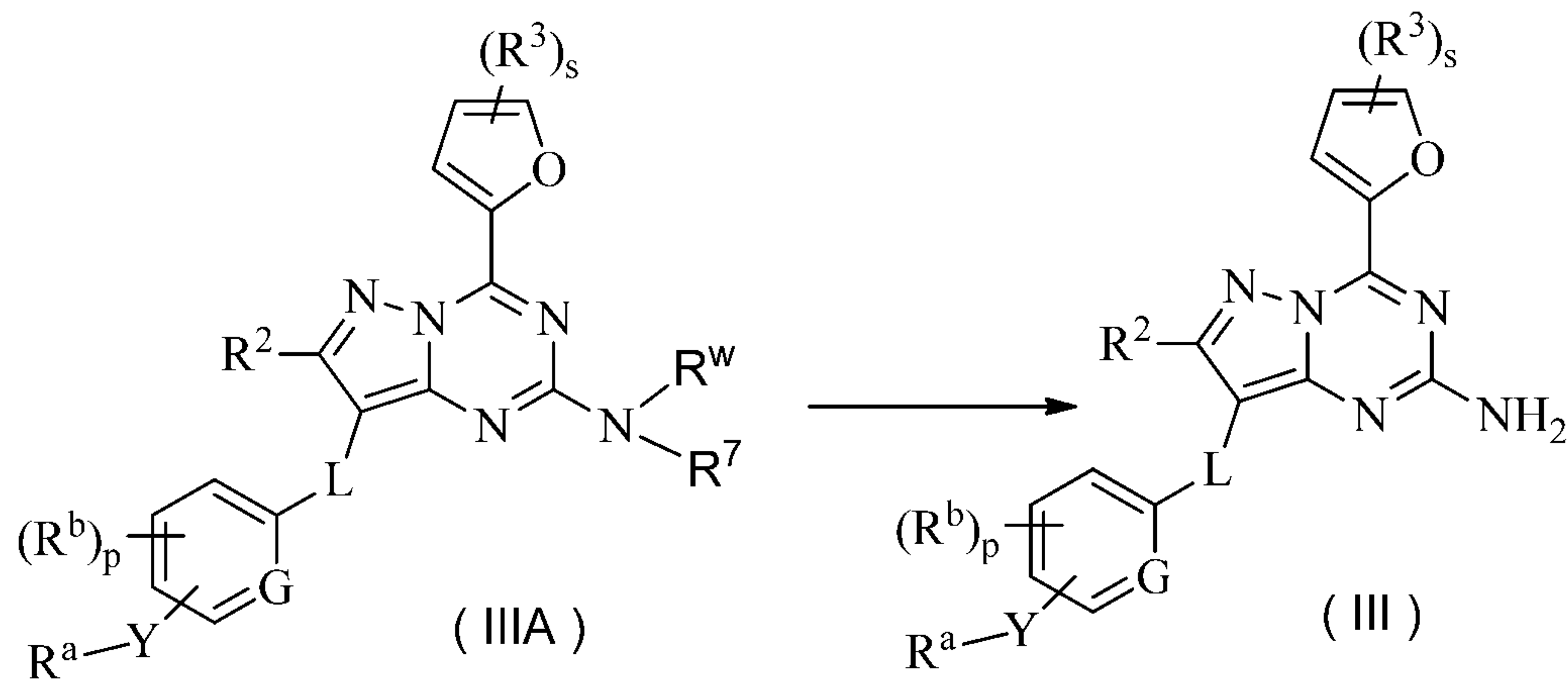
化學式(IIA)的化合物脫去胺基保護基，得到化學式(II)的化合物，
其中：

R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

環A、環B、L、Y、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^3 、p和s如化學式(II)中所定義。

【0041】本發明的另一方面關於一種製備化學式(III)所示的化合物的方法，
該方法包括：



化學式(IIIA)的化合物脫去胺基保護基，得到化學式(III)的化合物，
其中：

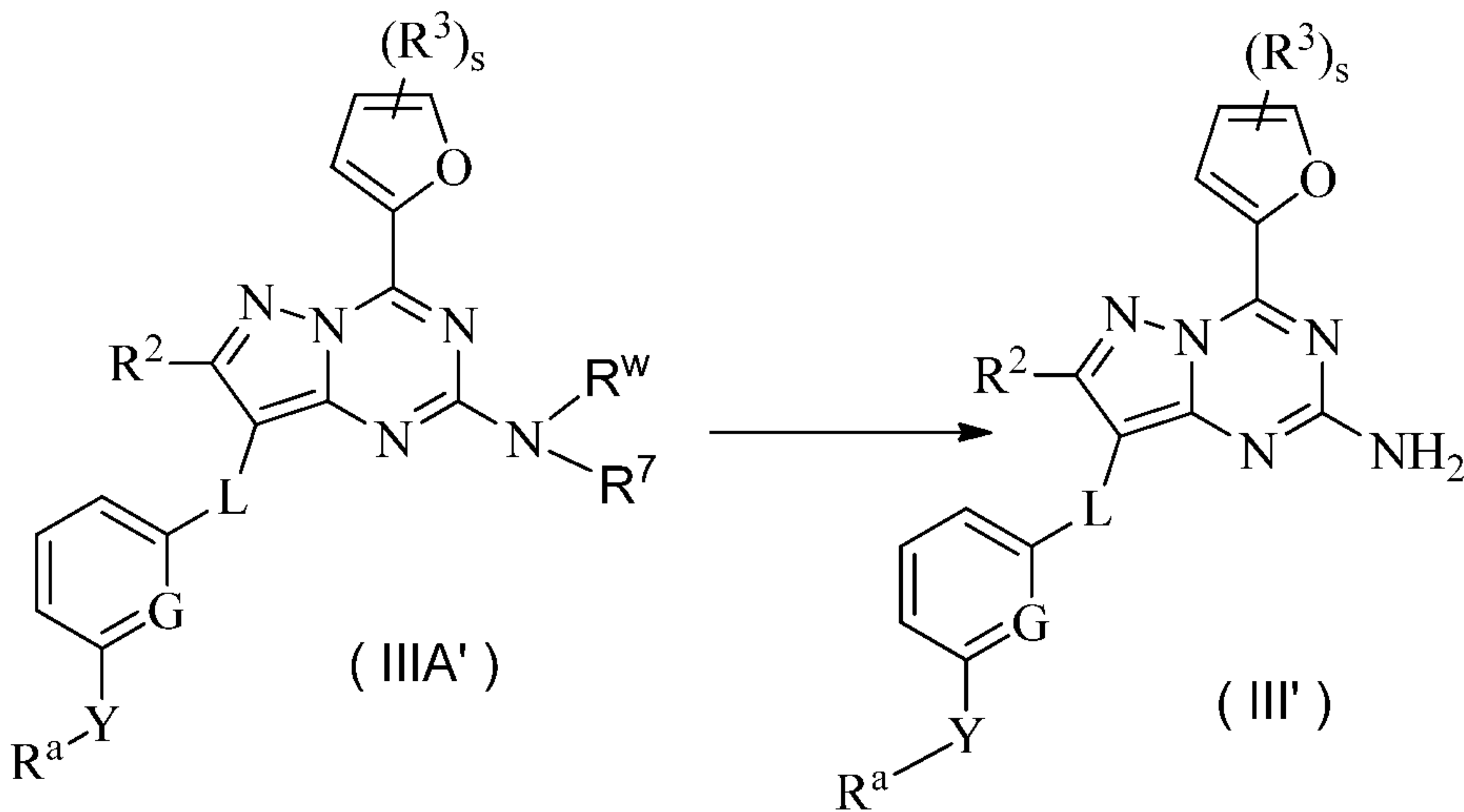
R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

G 選自 C、CH 或 N；

L、Y、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^3 、p 和 s 如化學式(III)中所定義。

【0042】本發明的另一方面關於一種製備化學式(III')所示的化合物的方法，該方法包括：



化學式(IIIA')的化合物脫去胺基保護基，得到化學式(III')的化合物，其中：

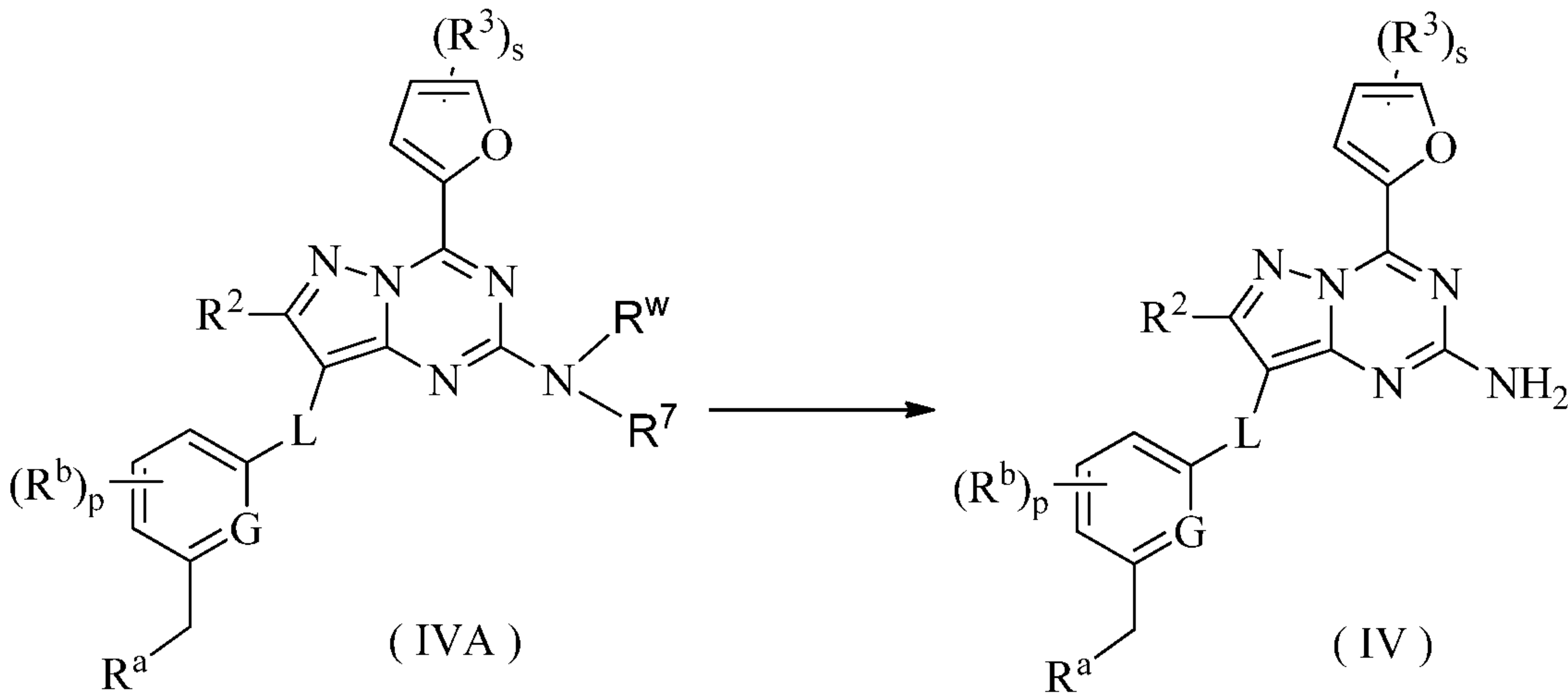
R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

G 選自 C、CH 或 N；

L、Y、 R^a 、 R^2 、 R^3 和 s 如化學式(III')中所定義。

【0043】本發明的另一方面關於一種製備化學式(IV)所示的化合物的方法，該方法包括：



化學式(IVA)的化合物脫去胺基保護基，得到化學式(IV)的化合物，

其中：

R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

G 選自 C、CH 或 N；

L、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^3 、p 和 s 如化學式(IV)中所定義。

【0044】本發明的另一方面關於一種藥物組合物，所述藥物組合物含有治療有效劑量的本發明化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0045】本發明進一步關於化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物在製備用於抑制 A_{2a} 受體的藥物中的用途。

【0046】本發明進一步關於化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物在製備用於治療通過對 A_{2a} 受體抑制而改善的病況或病症的藥物中的用途。

【0047】在本發明中，通過對 A_{2a} 受體抑制而改善的病況或病症選自腫瘤、憂鬱症、認知功能病症、神經退化性病症（帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、阿茲海默症或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等）、注意力相關病症、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經發炎和成癮行為；優選為腫瘤。

【0048】本發明進一步關於化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物在製備治療腫瘤、憂鬱症、認知功能病症、

神經退化性病徵（帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、阿茲海默症或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等）、注意力相關病徵、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經發炎和成癮行為，優選腫瘤的藥物中的用途。

【0049】本發明進一步關於化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物在製備治療腫瘤的藥物中的用途。

【0050】本發明還關於一種抑制 A_{2a} 受體的方法，其包括給予所需患者治療有效劑量的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物。

【0051】本發明還關於一種治療通過對 A_{2a} 受體抑制而改善的病況或病症的方法，其包括給予所需患者治療有效劑量的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物。

【0052】本發明關於一種治療腫瘤、憂鬱症、認知功能病症、神經退化性病徵（帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、阿茲海默症或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等）、注意力相關病徵、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經發炎和成癮行為，優選腫瘤的方法，其包括給予所需患者治療有效劑量的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物。

【0053】本發明進一步關於一種化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式、或其可藥用鹽或包含其的藥物組合物，其用作藥物。

【0054】本發明還關於化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物，其用作 A_{2a} 受體拮抗劑。

【0055】本發明還關於化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物，其治療通過對 A_{2a} 受體抑制而改善的病況或病症。

【0056】本發明還關於化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物，其用於治療腫瘤、憂鬱症、認知功能病症、神經退化性病症（帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、阿茲海默症或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症等）、注意力相關病症、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經發炎和成癮行為，優選腫瘤。

【0057】本發明進一步關於化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物，其用於治療腫瘤。

【0058】本發明中所述的腫瘤選自黑色素瘤、腦瘤、食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、大腸直腸癌、肺癌、腎癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮膚癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨軟骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原細胞瘤、睪丸腫瘤、子宮癌、頭頸腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、真性紅血球增多症、白

血病、甲狀腺腫瘤、輸尿管腫瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、絨毛膜癌和兒科腫瘤；優選為肺癌。

【0059】含活性成分的藥物組合物可以是適用於口服的形式，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水或油混懸液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或糖漿劑或酏劑。可按照本領域任何已知製備藥用組合物的方法製備口服組合物，此類組合物可含有一種或多種選自以下的成分：甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑，以提供悅目和可口的藥用製劑。片劑含有活性成分和用於混合的適宜製備片劑的無毒的可藥用的賦形劑。這些賦形劑可以是惰性賦形劑、造粒劑、崩解劑、黏合劑和潤滑劑。這些片劑可以不包衣或可通過掩蓋藥物的味道或在胃腸道中延遲崩解和吸收，因而在較長時間內提供持續釋放作用的已知技術將其包衣。

【0060】也可用其中活性成分與惰性固體稀釋劑或其中活性成分與水溶性載體或油溶媒混合的軟明膠膠囊提供口服製劑。

【0061】水懸浮液含有活性物質和用於混合的適宜製備水懸浮液的賦形劑。此類賦形劑是懸浮劑、分散劑或濕潤劑。水混懸液也可以含有一種或多種防腐劑、一種或多種著色劑、一種或多種矯味劑和一種或多種甜味劑。

【0062】油混懸液可通過使活性成分懸浮於植物油，或礦物油配製而成。油懸浮液可含有增稠劑。可加入上述的甜味劑和矯味劑，以提供可口的製劑。可通過加入抗氧化劑保存這些組合物。

【0063】通過加入水可使適用於製備水混懸的可分散粉末和顆粒提供活性成分和用於混合的分散劑或濕潤劑、懸浮劑或一種或多種防腐劑。適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑可說明上述的例子。也可加入其他賦形劑例如甜味劑、矯味劑和著色劑。通過加入抗氧化劑例如抗壞血酸保存這些組合物。

【0064】本發明的藥物組合物也可以是水包油乳劑的形式。油相可以是植物油，或礦物油或其混合物。適宜的乳化劑可以是天然產生的磷脂，乳劑也可以含有甜味劑、矯味劑、防腐劑和抗氧劑。此類製劑也可含有緩和劑、防腐劑、著色劑和抗氧劑。

【0065】本發明的藥物組合物可以是無菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶劑有水、林格氏液和等張氯化鈉溶液。無菌注射製劑可以是其中活性成分溶於油相的無菌注射水包油微乳劑可通過局部大量注射，將注射液或微乳劑注入患者的血流中。或者，最好按可保持本發明化合物恆定循環濃度的方式給予溶液和微乳劑。為保持這種恆定濃度，可使用連續靜脈內遞藥裝置。這種裝置的實例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型靜脈注射泵。

【0066】本發明的藥物組合物可以用於肌內和皮下給藥的無菌注射水或油混懸液的形式。可按已知技術，用上述那些適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑配製該混懸液。無菌注射製劑也可以是在腸胃外可接受的無毒稀釋劑或溶劑中製備的無菌注射溶液或混懸液。此外，可方便地用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何調和固定油。此外，脂肪酸也可以製備注射劑。

【0067】可按用於直腸給藥的栓劑形式給予本發明化合物。可通過將藥物與在普通溫度下為固體但在直腸中為液體，因而在直腸中會融化而釋放藥物的適宜的無刺激性賦形劑混合來製備這些藥物組合物。

【0068】如本領域技術人員所熟知的，藥物的給藥劑量依賴於多種因素，包括但並非限定於以下因素：所用具體化合物的活性、患者的年齡、患者的體重、患者的健康狀況、患者的行為、患者的飲食、給藥時間、給藥方式、排泄的速率、藥物的組合等；另外，最佳的治療方式如治療的模式、

化學式化合物(I)的日用量或可藥用的鹽的種類可以根據傳統的治療方案來驗證。

【0069】〔發明的詳細說明〕

除非有相反陳述，在說明書和請求項書中使用的術語具有下述含義。

【0070】術語「烷基」指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，優選含有 1 至 12 個碳原子的烷基，更優選含有 1 至 6 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、二級丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更優選的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、二級丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代

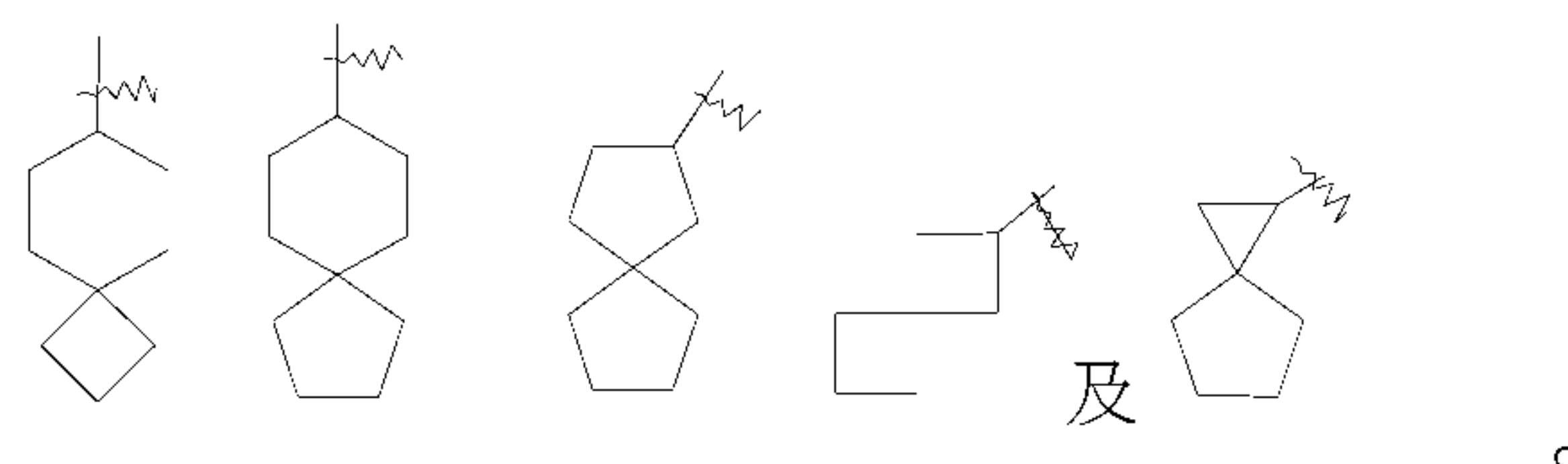
的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選獨立地任選選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代。

【0071】術語「亞烷基」指飽和的直鏈或支鏈脂肪族羥基，其具有 2 個從母體烷的相同碳原子或兩個不同的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，優選含有 1 至 12 個碳原子，更優選含有 1 至 6 個碳原子的亞烷基。亞烷基的非限制性實例包括但不限於亞甲基 $(-\text{CH}_2-)$ 、1,1-亞乙基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)-)$ 、1,2-亞乙基 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、1,1-亞丙基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-)$ 、1,2-亞丙基 $(-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-)$ 、1,3-亞丙基 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、1,4-亞丁基 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 和 1,5-亞丁基 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 等。亞烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選獨立地任選選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、氧代基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代。

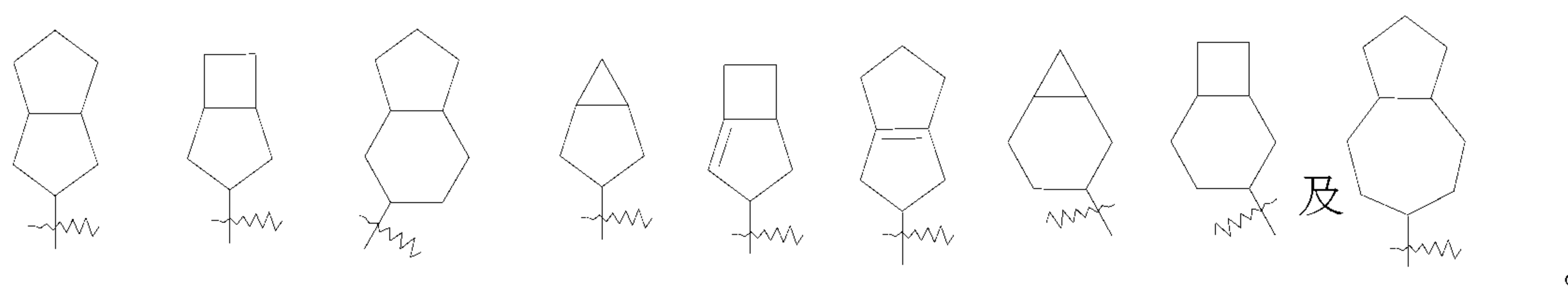
【0072】術語「烷氧基」指 $-\text{O}-$ (烷基)和 $-\text{O}-$ (非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是任選取代的或非取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個以下基團，其獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代。

【0073】術語「環烷基」指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含 3 至 20 個碳原子，優選包含 3 至 12 個碳原子，優選包含 3 至 10 個碳原子，更優選包含 3 至 6（例如 3、4、5 或 6）個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。

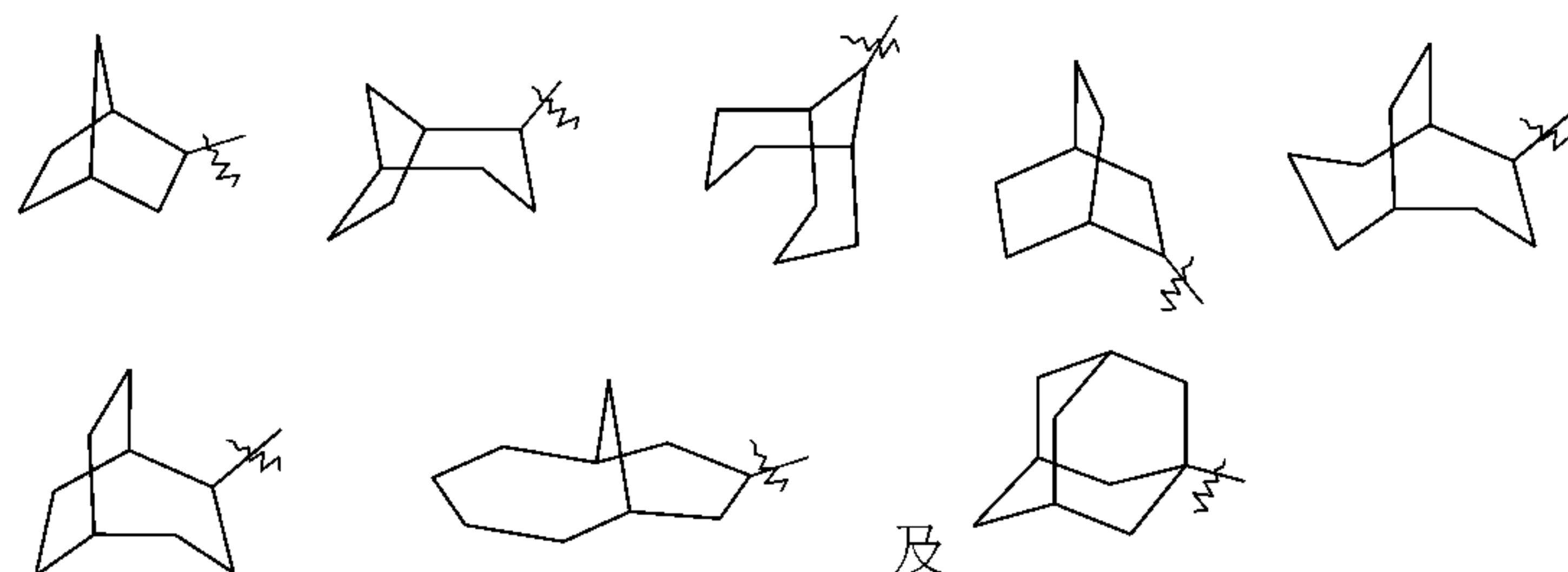
【0074】術語「螺環烷基」指 5 至 20 元的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。優選為 6 至 14 元，更優選為 7 至 10 元。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，優選為單螺環烷基和雙螺環烷基。更優選為 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：



【0075】術語「稠環烷基」指 5 至 20 元，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。優選為 6 至 14 元，更優選為 7 至 10 元。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，優選為雙環或三環，更優選為 5 元/5 元或 5 元/6 元雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



【0076】術語「橋環烷基」指 5 至 20 元，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。優選為 6 至 14 元，更優選為 7 至 10 元。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，優選為雙環、三環或四環，更優選為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：



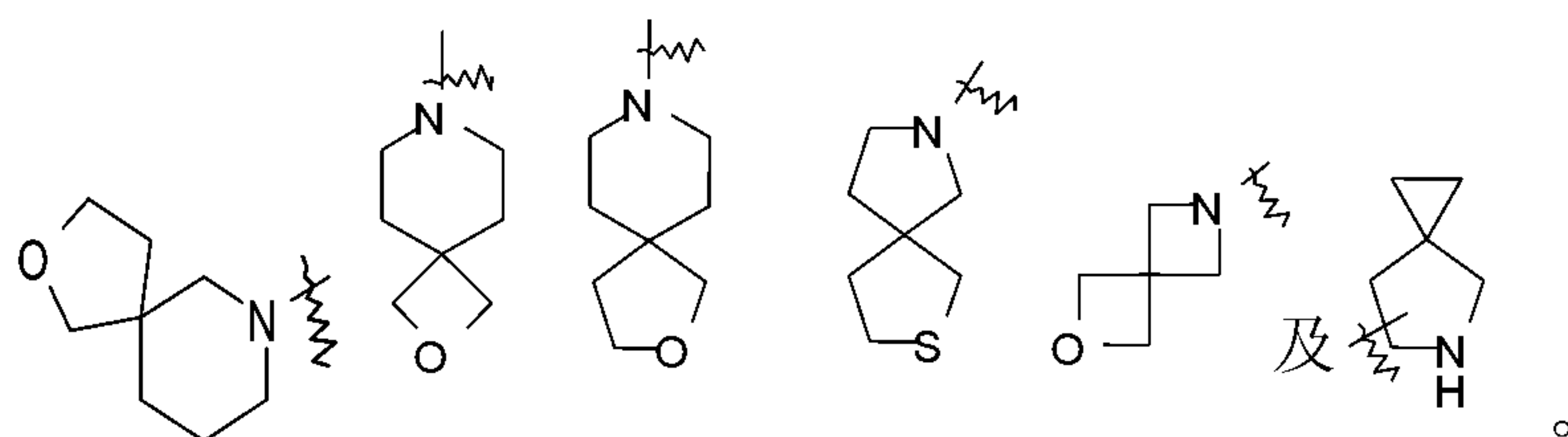
【0077】所述環烷基環包括上述環烷基（例如單環、稠環、螺環和橋環環烷基）稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括二氫茚基、四氫萘基、苯並環庚烷基等；優選苯基並環戊基、四氫萘基。

【0078】環烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選獨立地任選選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代。

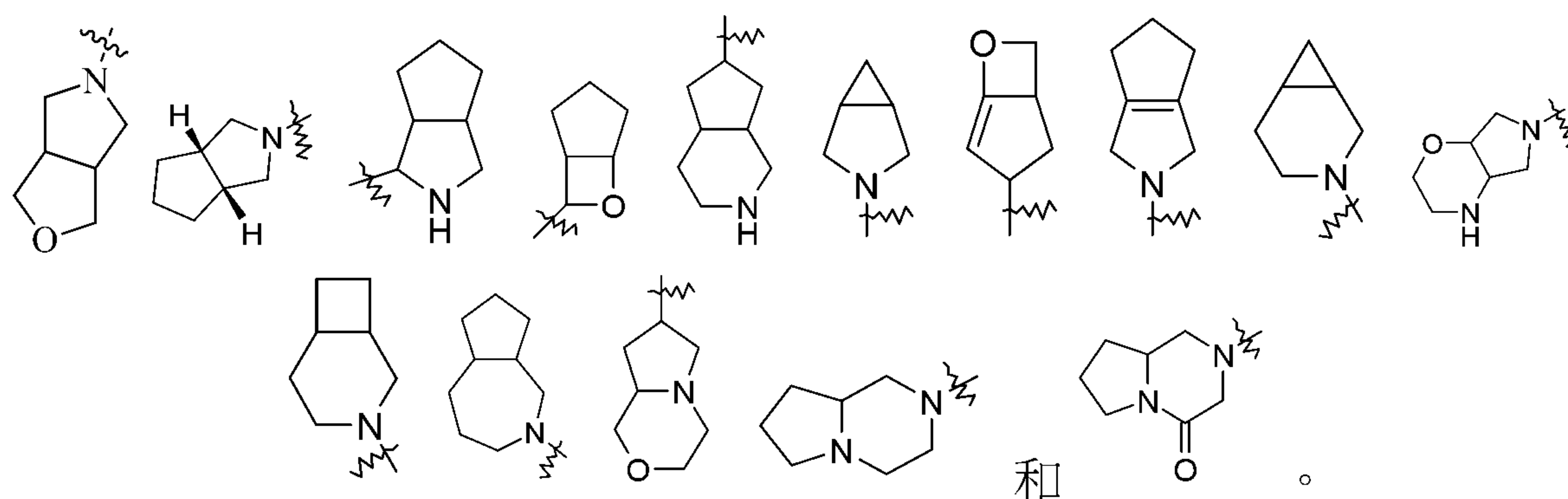
【0079】術語「雜環基」指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $\text{S}(\text{O})_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 $-\text{O}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{S}-$ 或 $-\text{S}-\text{S}-$ 的環部分，其餘環原子為碳。優選包含 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子；更優選包含 3 至 10 個環原子，其中 1-4 是雜原子；更優選包含 5 至 6 個環原子，其中 1-3 個是雜原子。單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、四氫吡

喃基、1,2,3,6-四氫吡啶基、哌啶基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌啉基等。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。

【0080】術語「螺雜環基」指 5 至 20 元的單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。優選為 6 至 14 元，更優選為 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10)。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，優選為單螺雜環基和雙螺雜環基。更優選為 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：

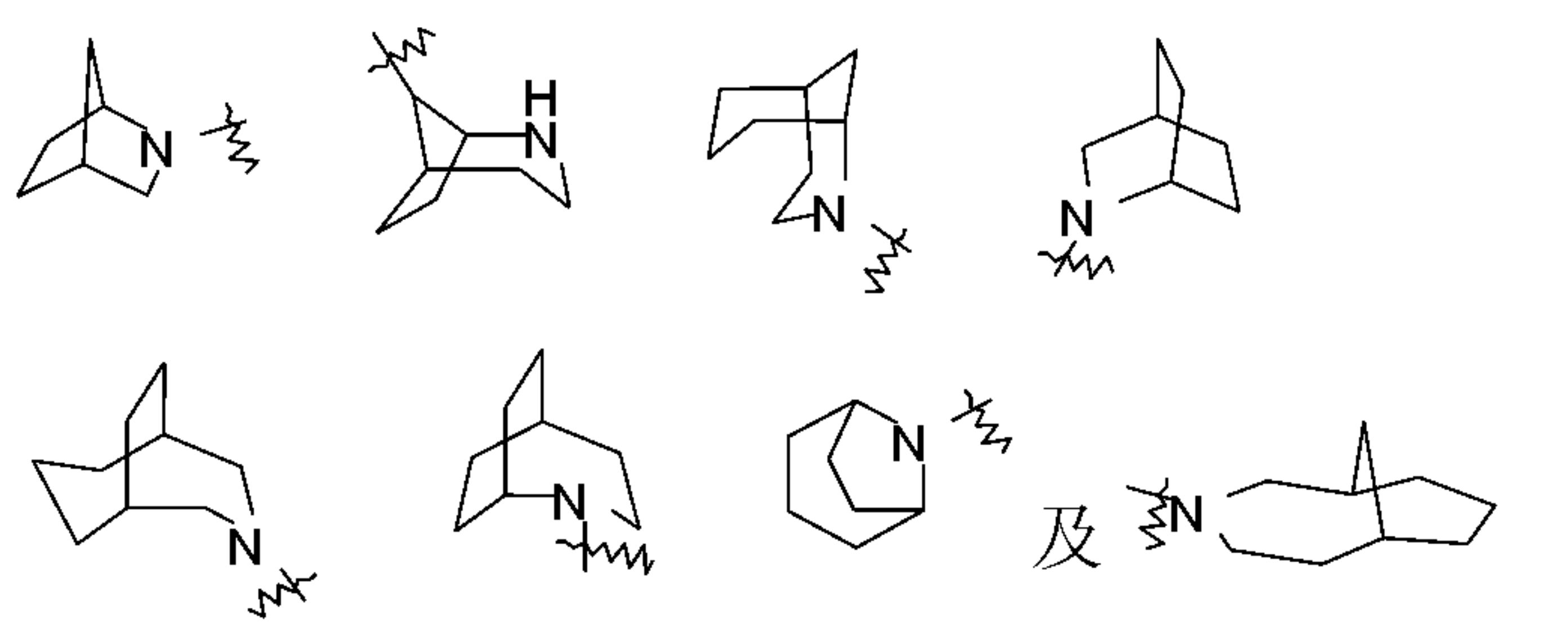


【0081】術語「稠雜環基」指 5 至 20 元，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。優選為 6 至 14 元，更優選為 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10)。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，優選為雙環或三環，更優選為 5 元/5 元或 5 元/6 元雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：

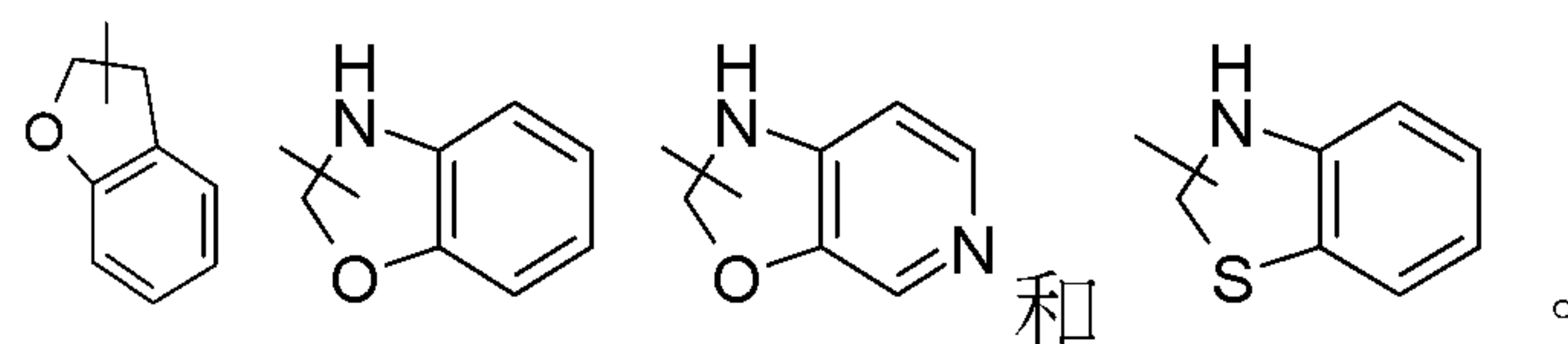


【0082】術語「橋雜環基」指 5 至 14 元，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子或多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。優選為 6 至 14 元，更優選為 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10)。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，優選為雙環、三環或四環，更優選為雙環或三環。

橋雜環基的非限制性實例包括：



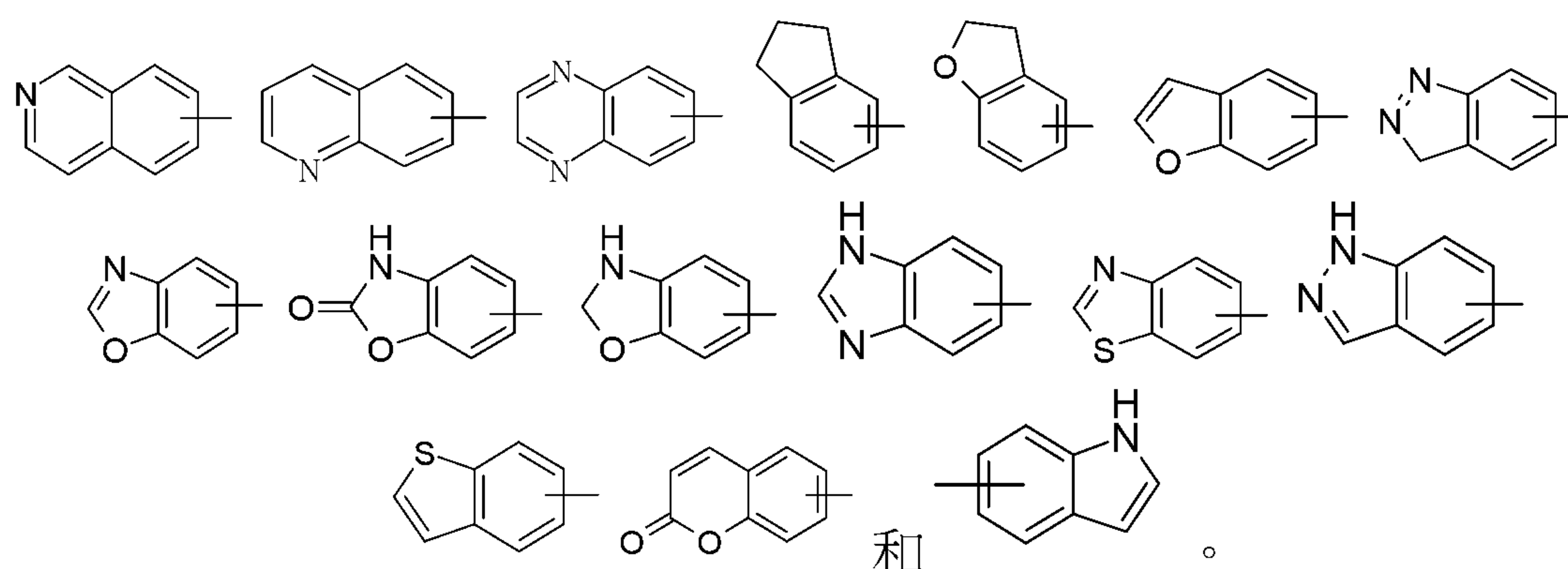
【0083】所述雜環基環包括上述雜環基(例如單環、稠環、螺環和橋環雜環基)稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



【0084】雜環基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選獨立地任選選自氫原子、鹵

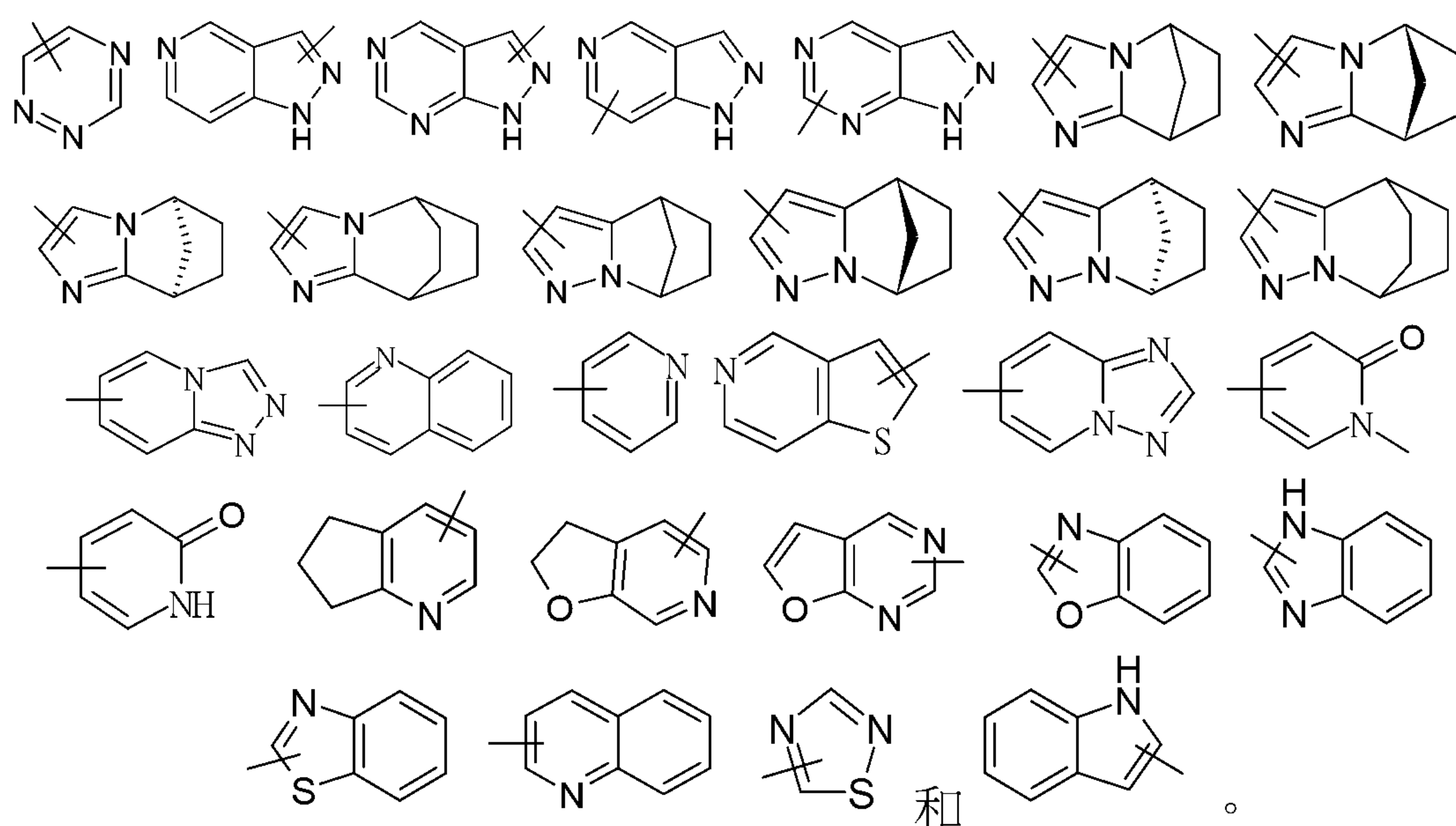
素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代。

【0085】術語「芳基」指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 元全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，優選為 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基環包括上述芳基稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



【0086】芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選獨立地任選選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代。

【0087】術語「雜芳基」指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基優選為 5 至 10 元，更優選為 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、*N*-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、噁嗪基、咪唑基、吡唑基、四唑基等。所述雜芳基環包括上述雜芳基稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



【0088】雜芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，所述取代基優選獨立地任選選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代。

【0089】術語「胺基保護基」是為了使分子其它部位進行反應時胺基保持不變，用易於脫去的基團對胺基進行保護。非限制性實施例包含三級丁基、三級丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基等。這些基團可任選地被選自鹵素、烷氧基或硝基中的 1-3 個取代基所取代。所述胺基保護基優選為三級丁基或三級丁氧羰基。

【0090】術語「氧代基」指 $=\text{O}$ 。

【0091】術語「雜環基氧基」指雜環基 $-\text{O}-$ ，其中雜環基如上所定義。

【0092】術語「雜環基烷基」指烷基被一個或多個雜環基取代，其中烷基和雜環基如上所定義。

【0093】術語「鹵代烷基」指烷基被一個或多個鹵素取代，其中烷基如上所定義。

【0094】術語「鹵代烷氧基」指烷氧基被一個或多個鹵素取代，其中烷氧基如上所定義。

【0095】術語「羥基」指-OH。

【0096】術語「羥烷基」指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0097】術語「鹵素」指氟、氯、溴或碘。

【0098】術語「胺基」指-NH₂。

【0099】術語「氰基」指-CN。

【0100】術語「硝基」指-NO₂。

【0101】「任選」或「任選地」意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合。例如，「任選被烷基取代的雜環基團」意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0102】「取代的」指基團中的一個或多個氫原子，優選為最多 5 個，更優選為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代，其中每個取代基都有獨立的選項(即取代基可以相同，也可以不同)。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(通過實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0103】「藥物組合物」表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前驅藥與其他化學成分的混合物，以及其他成分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。藥物組合物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0104】「可藥用鹽」是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【0105】本發明的化合物還可包含其同位素衍生物。術語「同位素衍生物」指結構不同僅在於存在一種或多種同位素濃縮原子的化合物。例如，具有本發明的結構，除了用「氘」或「氚」代替氫，或者用 ^{18}F -氟標記（ ^{18}F 同位素）代替氟，或者用 ^{11}C -， ^{13}C -，或者 ^{14}C -濃縮的碳（ ^{11}C -， ^{13}C -，或者 ^{14}C -碳標記； ^{11}C -， ^{13}C -，或者 ^{14}C -同位素）代替碳原子的化合物處於本發明的範圍內。這樣的化合物可用作例如生物學測定中的分析工具或探針，或者可以用作疾病的體內診斷成像示蹤劑，或者作為藥效學、藥動學或受體研究的示蹤劑。氘代物通常可以保留與未氘代的化合物相當的活性，並且當氘代在某些特定位點時可以取得更好的代謝穩定性，從而獲得某些治療優勢（如體內半衰期增加或劑量需求減少）。

【0106】針對藥物或藥理學活性劑而言，術語「治療有效劑量」是指無毒的但能達到預期效果的藥物或藥劑的足夠用量。有效劑量的確定因人而異，取決於受體的年齡和一般情況，也取決於具體的活性物質，個案中合適的有效劑量可以由本領域技術人員根據常規試驗確定。

【0107】其中： R^6 如化學式(I)中所定義。

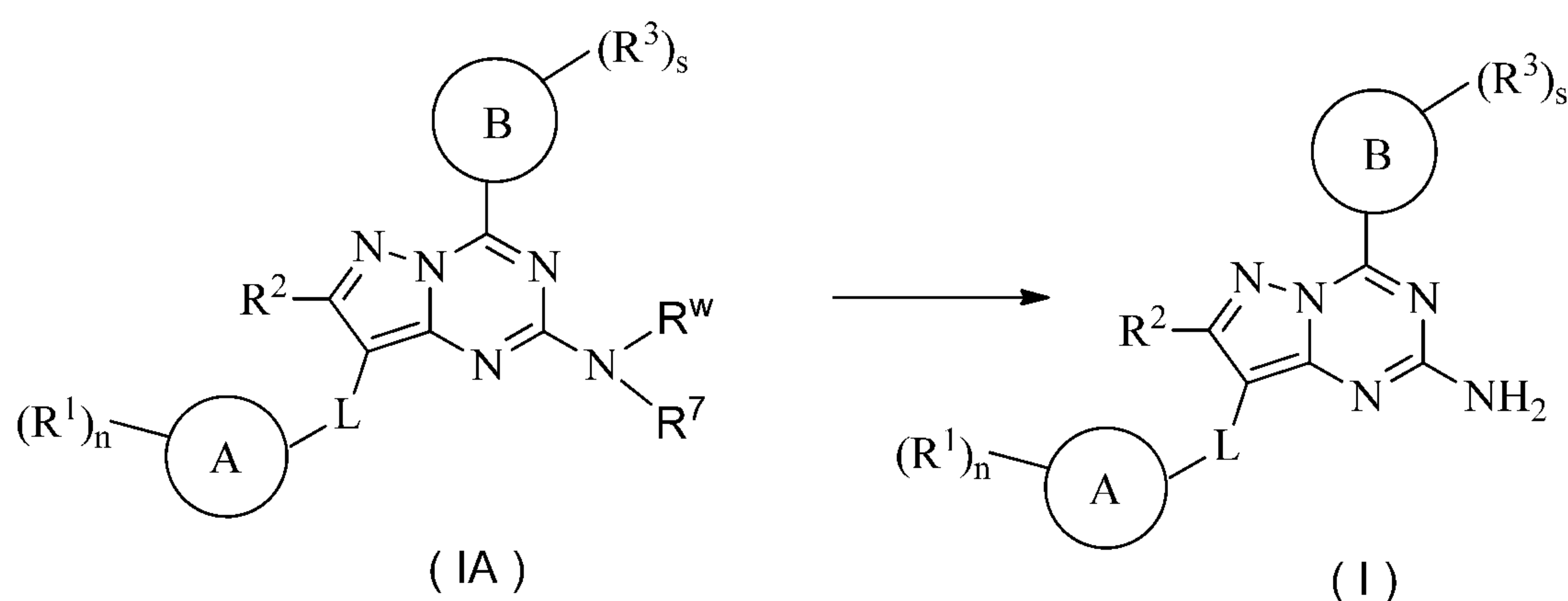
【0108】本發明提供一種新型吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺類結構的腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑，並發現具有此類結構的化合物具有強抑制活性和高選擇性，並且此類結構的化合物藥物代謝吸收良好。

【0109】〔本發明化合物的合成方法〕

為了完成本發明的目的，本發明採用如下技術方案：

【0110】方案一

本發明化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



化學式(IA)的化合物在酸性條件下，脫去胺基保護基，得到化學式(I)的化合物，

其中：

R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

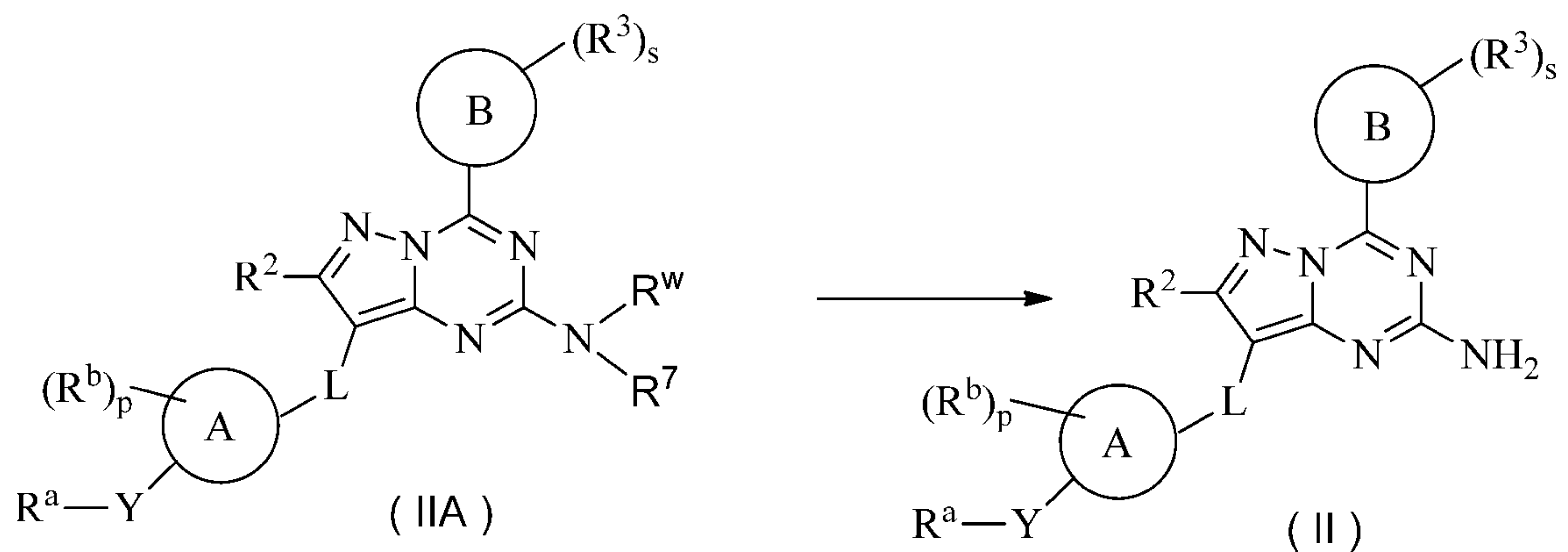
環 A、環 B、L、 $R^1 \sim R^3$ 、n 和 s 如化學式(I)中所定義。

【0111】提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的 1,4-二氧六環溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和 TMSOTf，優選為三氟乙酸；

上述反應優選在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砜、1,4-二氧六環、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0112】方案二

本發明化學式(II)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



化學式(IIA)的化合物在酸性條件下，脫去胺基保護基，得到化學式(II)的化合物，

其中：

R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

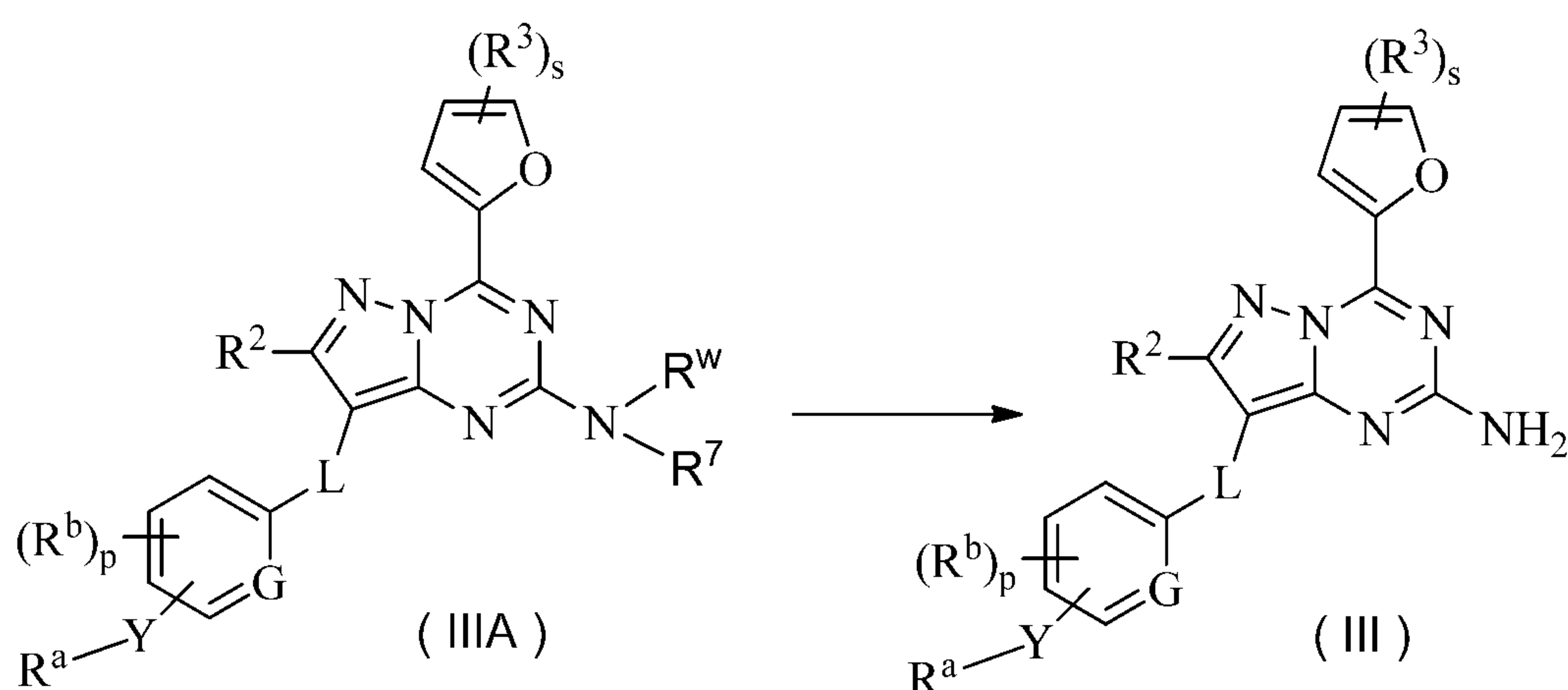
環 A、環 B、L、Y、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^3 、p 和 s 如化學式(II)中所定義。

【0113】提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的 1,4-二氧六環溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和 TMSOTf，優選為三氟乙酸；

上述反應優選在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二氧六環、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0114】方案三

本發明化學式(III)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



化學式(IIIA)的化合物在酸性條件下，脫去胺基保護基，得到化學式(III)的化合物，其中：

R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

G 選自 C、CH 或 N；

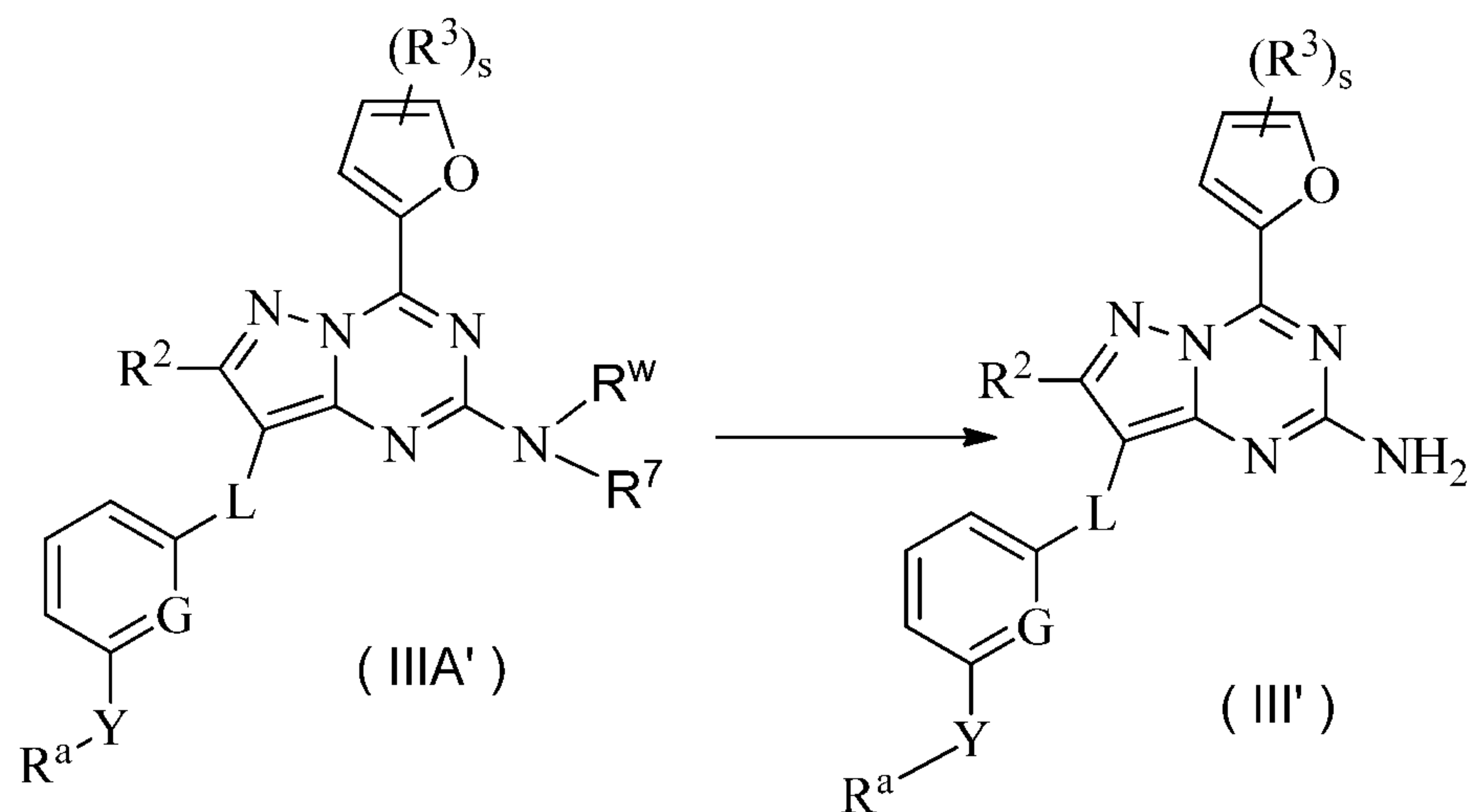
L、Y、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^3 、p 和 s 如化學式(III)中所定義。

【0115】提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的 1,4-二氧六環溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和 TMSOTf，優選為三氟乙酸；

上述反應優選在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砜、1,4-二氧六環、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0116】方案四

本發明化學式(III')所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



化學式(III A')的化合物在酸性條件下，脫去胺基保護基，得到化學式(III')的化合物，其中：

R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

G 選自 C、CH 或 N；

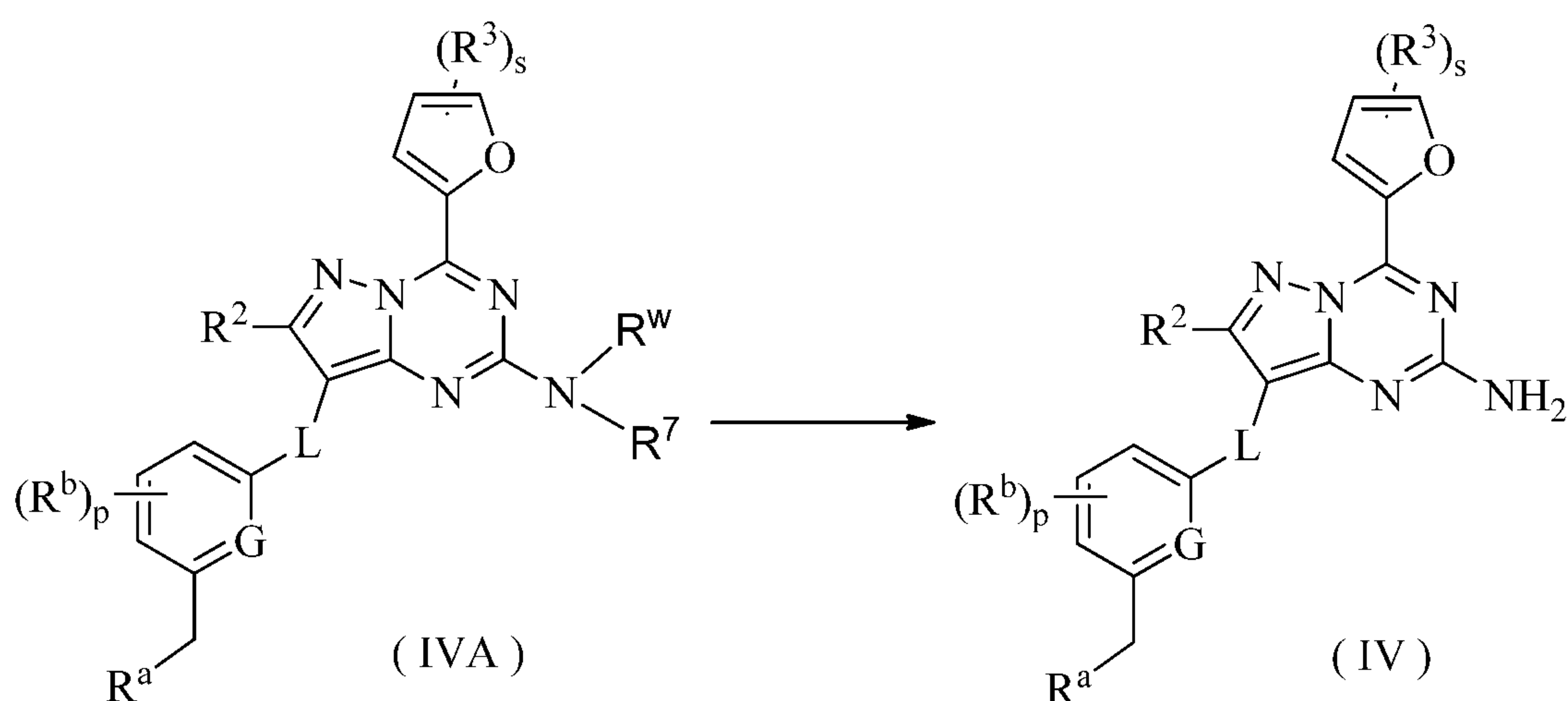
L、Y、 R^a 、 R^2 、 R^3 和 s 如化學式(III')中所定義。

【0117】提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的 1,4-二氧六環溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和 TMSOTf，優選為三氟乙酸；

上述反應優選在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二氧六環、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0118】方案五

本發明化學式(IV)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



化學式(IVA)的化合物在酸性條件下，脫去胺基保護基，得到化學式(IV)的化合物，其中：

R^w 為胺基保護基，優選為三級丁基或三級丁氧羰基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

G 選自 C、CH 或 N；

L、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^3 、p 和 s 如化學式(IV)中所定義。

【0119】提供酸性的條件的試劑包括但不限於氯化氫、氯化氫的 1,4-二氧六環溶液、氯化銨、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對苯甲磺酸和 TMSOTf，優選為三氟乙酸；

上述反應優選在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砜、1,4-二氧六環、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【實施方式】

【0120】以下結合實施例用於進一步描述本發明，但這些實施例並非限制本發明的範圍。

【0121】實施例

化合物的結構是通過核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0122】MS 的測定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液相串聯儀(生產商：Agilent，MS 型號：6110/6120 Quadrupole MS)，waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生產商：waters，MS 型號：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)，THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生產商：THERMO，MS 型號：THERMO Q Exactive)。

【0123】高效液相層析法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高壓液相層析儀。

【0124】手性 HPLC 分析測定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相層析儀。

【0125】高效液相製備使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 製備型層析儀。

【0126】手性製備使用 Shimadzu LC-20AP 製備型層析儀。

【0127】CombiFlash 快速製備儀使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

【0128】薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層層析法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15 mm~0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。

【0129】管柱層析法一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0130】激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的測定用 NovoStar 微量盤分光光譜儀(德國 BMG 公司)。

【0131】本發明的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶遠化學科技(Accela ChemBio Inc)、達瑞化學品等公司。

【0132】實施例中無特殊說明，反應能夠均在氫氣氛或氮氣氛下進行。氫氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣或氮氣氣球。氫氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣氣球。

【0133】加壓氫化反應使用 Parr 3916EKX 型氫化儀和清藍 QL-500 型氫氣發生器或 HC2-SS 型氫化儀。

【0134】氫化反應通常抽真空，充入氫氣，反復操作 3 次。

【0135】微波反應使用 CEM Discover-S 908860 型微波反應器。

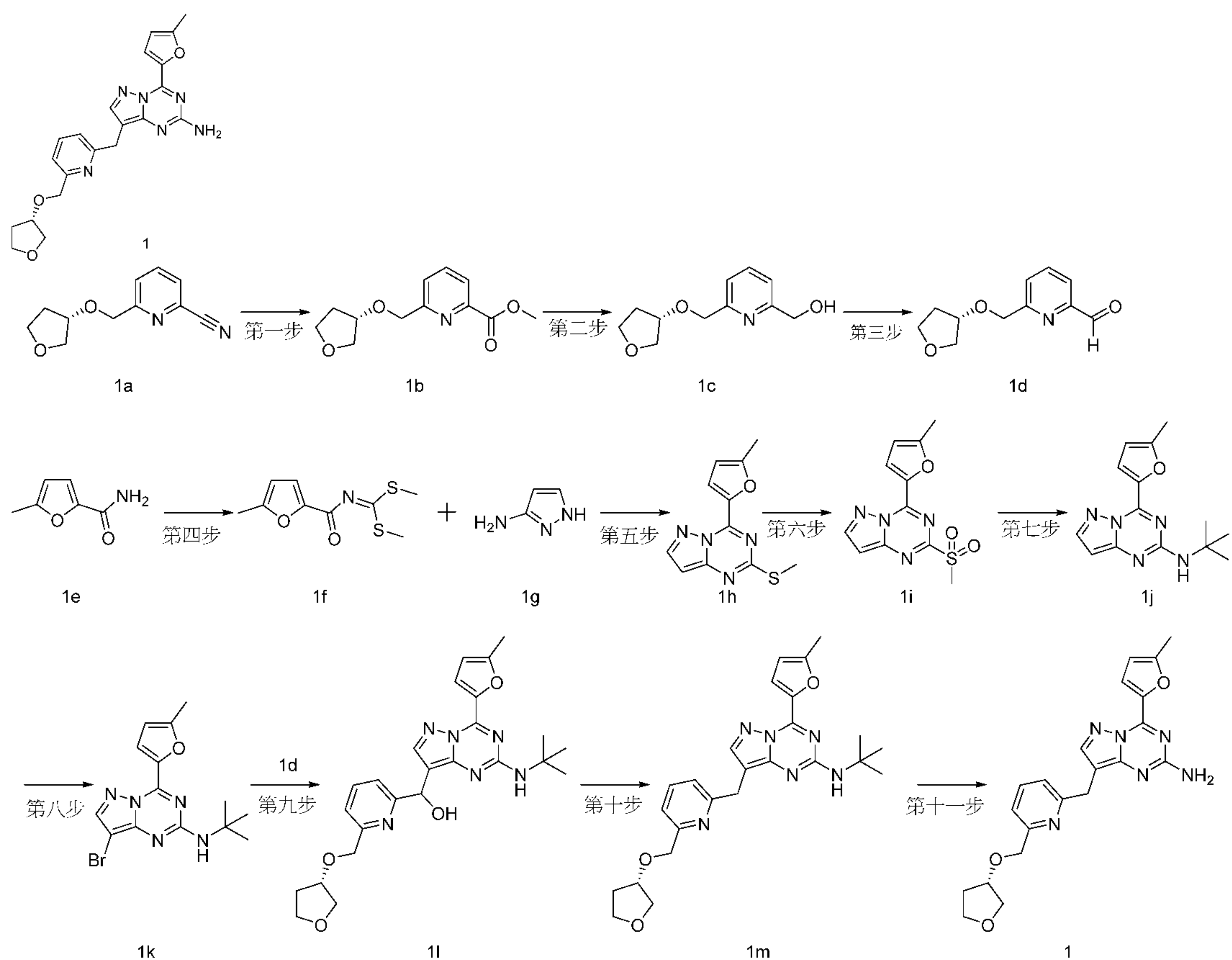
【0136】實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

【0137】實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 20℃～30℃。

【0138】實施例中的反應進程的監測採用薄層層析法(TLC)，反應所使用的展開劑，純化化合物採用的管柱層析的溶析劑的體系和薄層層析法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷/甲醇體系，B：正己烷/乙酸乙酯體系，C：石油醚/乙酸乙酯體系，D：丙酮，E：二氯甲烷/丙酮體系，F：乙酸乙酯/二氯甲烷體系，G：乙酸乙酯/二氯甲烷/正己烷，H：乙酸乙酯/二氯甲烷/丙酮，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

【0139】實施例 1

(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 1



【0140】 第一步

(S)-6-(((4-氫呋喃-3-基)氧基)甲基)-2-吡啶甲酸甲酯 1b

將(S)-6-(((4-氫呋喃-3-基)氧基)甲基)-2-氰基吡啶 1a (37.5g, 183.6 mmol, 採用專利申請「WO2009156737」公開的方法製備而得)溶解於 700 mL 甲醇中，加入碳酸鉀(119.65 g, 367.24 mmol)，攪拌 16 小時。將反應液倒入 750 mL 1*N* 鹽酸中，攪拌 2 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7。反應液減壓濃縮，水相用乙酸乙酯(500 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題化合物 1b (40.2 g)，產物不經純化直接用於下一步反應。

【0141】 MS *m/z* (ESI): 238.5 [M+1]。

【0142】 第二步

(S)-(6-(((4-氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲醇 1c

將粗品化合物 1b (27.5 g, 115.91 mmol)溶解於 1L 無水乙醇中，加入硼氫化鈉(15.56 g, 173.87 mmol)和氯化鋰(10.50 g, 173.87 mmol)，加熱至 50℃，反應 17 小時。冷卻至室溫後，在反應液中加入 400 mL 飽和氯化銨水溶液，反應液減壓濃縮，向殘餘物中加入 200 mL 水，用乙酸乙酯(300 mL×4)萃取，合併有機相，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 A 純化，得到標題化合物 1c (22.5 g，產率：92.77%)。

【0143】MS m/z (ESI): 210.4 [M+1]。

【0144】第三步

(S)-6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶甲醛 1d

將化合物 1c (22.5 g, 107.53 mmol)溶解於 500 mL 甲苯，加入活性二氧化錳 (46.74 g, 537.66 mmol)，加熱至 95℃，攪拌 41 小時。將反應液冷卻至室溫，過濾，濾餅用 1 L 乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 B 純化，得到標題化合物 1d (15.2 g，產率：68.21%)。

【0145】MS m/z (ESI): 208.4 [M+1]。

【0146】第四步

(5-甲基呋喃-2-羰基)亞胺基二硫代碳酸二甲酯 1f

將 5-甲基呋喃-2-甲醯胺 1e (19.4 g, 155.04 mmol, 採用習知的方法「*Journal of Chemical Research*, 2016, 40(10), 594-596」製備而得)、二硫化碳(47.2 g, 620.18 mmol, 37.5 mL)、碘甲烷(70.4 g, 496.14 mmol, 33.5 mL)溶解於 600 mL 四氫呋喃中，再分批加入氫化鈉(12.4 g, 310.09 mmol, 60% purity)，攪拌反應 30 分鐘後再加熱到回流反應 4 小時。冷卻至室溫後，將反應液倒入水中，用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液

減壓濃縮，殘餘物用管柱層析以溶析劑體系 B 純化，得到標題化合物 1f (17.79 g, 產率：50.04%)。

【0147】MS m/z (ESI): 230.1 [M+1]。

【0148】第五步

4-(5-甲基呋喃-2-基)-2-(甲硫基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡 1h

在氬氣氣氛下，將化合物 1f (20.5 g, 89.40 mmol)，3-胺基吡啶 1g (7.8 g, 93.87 mmol，韶遠科技(上海)有限公司)溶解於 180 mL *N*-甲基吡咯烷酮中，加熱至 100℃，反應 0.5 小時，再升溫至 185℃，反應 3 小時。冷卻到室溫，將反應液倒入 2 L 水中，過濾，濾餅用水洗，乾燥，所得粗品用管柱層析法以溶析劑體系 E 純化，得到標題化合物 1h (14.01 g, 產率：63.63%)。

【0149】MS m/z (ESI): 247.0 [M+1]。

【0150】第六步

4-(5-甲基呋喃-2-基)-2-(甲基磺醯基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡 1i

將化合物 1h (6.85 g, 27.81 mmol)溶解於 300 mL 二氯甲烷中，加入間氯過氧苯甲酸(9.60 g, 55.63 mmol)，攪拌反應 2 小時。反應液依次用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL×1)和飽和氯化鈉溶液(50 mL×1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題化合物 1i (8.92 g)，產品不經純化直接用於下一步反應。

【0151】MS m/z (ESI): 279.1 [M+1]。

【0152】第七步

N-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 1j

在封管中將粗品化合物 1i (2.5 g, 6.99 mmol)溶解於 30 mL 1,4-二氧六環中，加入 6 mL 三級丁胺，密閉後加熱至 100℃，反應 2 小時。反應液減壓濃縮，

殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 E 純化，得到標題化合物 1j (1.9 g, 產率：77.51%)。

【0153】MS m/z (ESI): 272.3 [M+1]。

【0154】第八步

8-溴-*N*-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 1k

將化合物 1j (3 g, 11.06 mmol) 溶解於 80 mL 二氯甲烷，冷卻到 0°C，緩慢加入 *N*-溴代丁二醯亞胺 (2.07 g, 11.61 mmol)，加畢升溫到室溫反應 1 小時。反應液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 E 純化，得到標題化合物 1k (3.14 g, 產率：80.96%)。

【0155】MS m/z (ESI): 350.1 [M+1]。

【0156】第九步

(2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-8-基)(6-(((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲醇 1l

將化合物 1k (1.89 g, 5.40 mmol) 溶解於 50 mL 四氫呋喃中，冷卻到 -78°C，滴加入 7 mL 的 1.6 M 正丁基鋰，反應 0.5 小時，再一次性加入化合物 1d (1.45 g, 6.99 mmol)，反應 0.5 小時。在反應液中加入 30 mL 飽和氯化銨水溶液，升溫到室溫，分液，水相用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 C 純化，得到標題化合物 1l (930 mg, 產率：36.01%)。

【0157】MS m/z (ESI): 479.6 [M+1]。

【0158】第十步

(*S*)-*N*-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 1m

將化合物 1l (350 mg, 731 μ mol) 溶解於 10 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸 (2.25 g, 19.73 mmol, 1.5 mL)，再滴加入三乙基矽烷 (2.07 g, 17.8 mmol, 3 mL)，攪拌反應過夜。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，分液，水相用二氯甲烷 (25 mL $\times$ 3) 萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用薄層層析以展開劑體系 B 純化，得到標題化合物 1m (280 mg，產率：82.76%)。

【0159】第十一步

(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 1

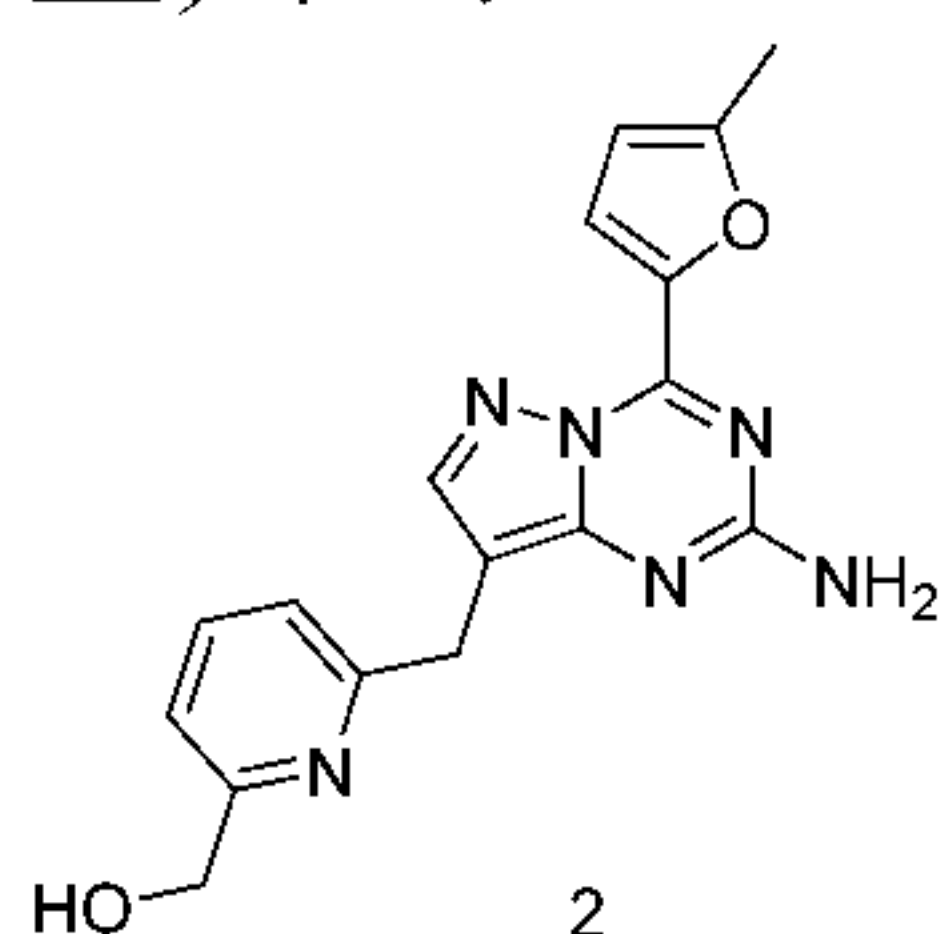
將化合物 1m (500 mg, 1.08 mmol) 溶解於 10 mL 三氟乙酸中，加熱至 70 $^{\circ}$ C 反應過夜。冷卻至室溫，將反應液減壓濃縮，殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，加入二氯甲烷 (30 mL $\times$ 3) 萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 A 純化，得到標題化合物 1 (317 mg，產率：72.15%)。

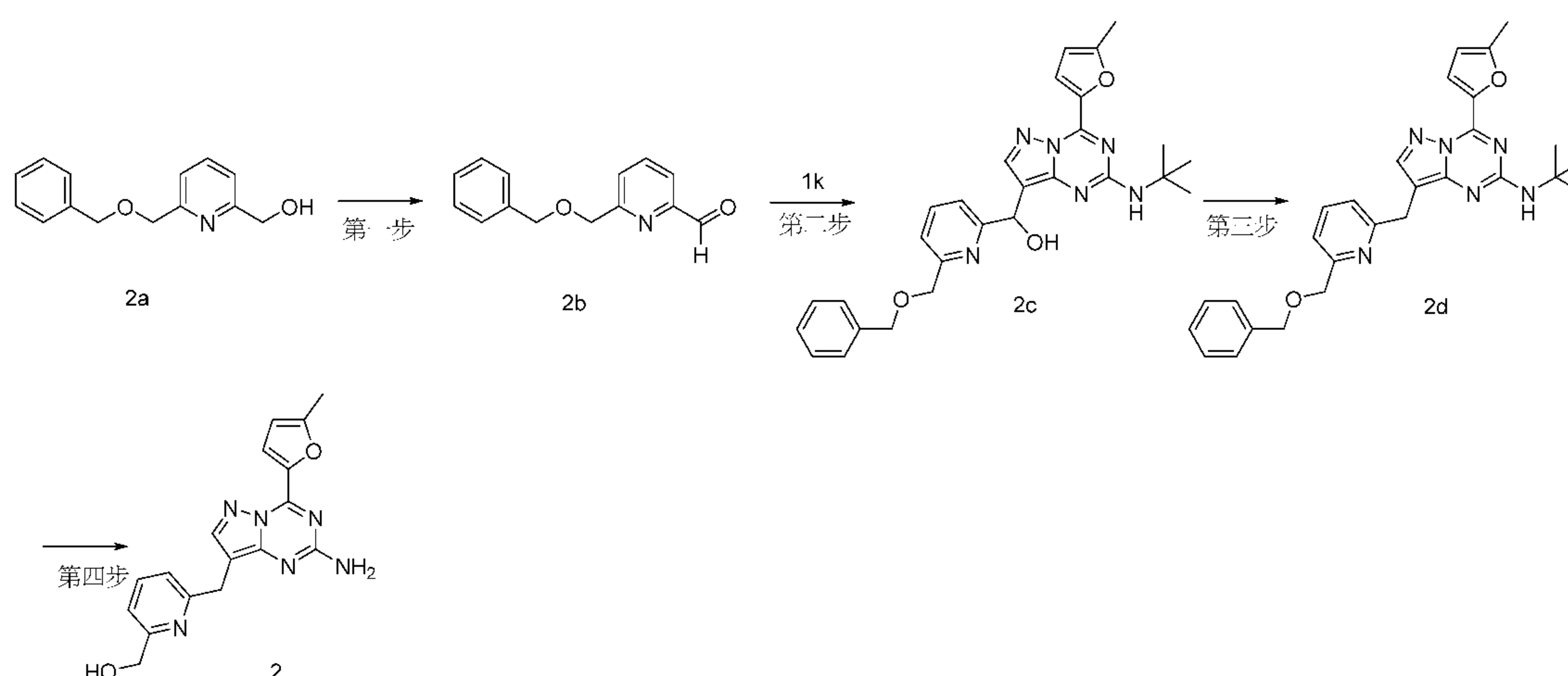
【0160】MS m/z (ESI): 407.5 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.45-6.46 (m, 1H), 4.61-4.66 (m, 2H), 4.33-4.35 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89-3.93 (m, 2H), 3.80-3.84 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05-2.11 (m, 2H)。

【0161】實施例 2

(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-8-基)甲基)吡啶-2-基)甲醇 2





【0162】第一步

6-((苄基氧)甲基)2-吡啶甲醛 2b

將(6-((苄基氧)甲基)吡啶-2-基)甲醇 2a (23.400 g, 102.0614 mmol，採用習知的方法「*Journal of organic chemistry*, 1998 ,Vol.63(12), 3884-3894」製備而得)溶於 600 mL 甲苯中，加入二氧化錳(44.364 g, 510.3017 mmol)，加熱到回流過夜。冷卻到室溫，過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌三次，合併濾液，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 B 純化，得到標題化合物 2b (15 g，產率：64.7%)。

【0163】第二步

(6-((苄基氧)甲基)吡啶-2-基)(2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-8-基)甲醇 2c

將化合物1k (5.000 g, 14.2770 mmol)溶於200 mL四氫呋喃中，氬氣置換三次，冷卻到-78℃，滴加18.3 mL 1.6 M正丁基鋰，加畢繼續攪拌30分鐘，再加入化合物2b (3.244 g, 14.2745 mmol)，-78℃攪拌30分鐘。加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取三次（100 mL×3），合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用CombiFlash快速製備儀以溶析劑體系B純化，得到標題化合物2c (2.1 g, 產率：29.5%)。

【0164】第三步

8-((6-((苄氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-*N*-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 2d

將化合物 2c (2.100 g, 4.2120 mmol)溶於 20 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸 (4.802 g, 42.1143 mmol, 3.2013 mL)，再滴加入三乙基矽烷(4.897 g, 42.1149 mmol, 7.0971 mL)，攪拌反應 24 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液後分液，水相用二氯甲烷萃取三次(20 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓旋乾，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 B 純化，得到標題化合物 2d (1.4 g，產率：68.8%)。

【0165】MS *m/z* (ESI): 483.5 [M+1]。

【0166】第四步

(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-8-基)甲基)吡啶-2-基)甲醇 2

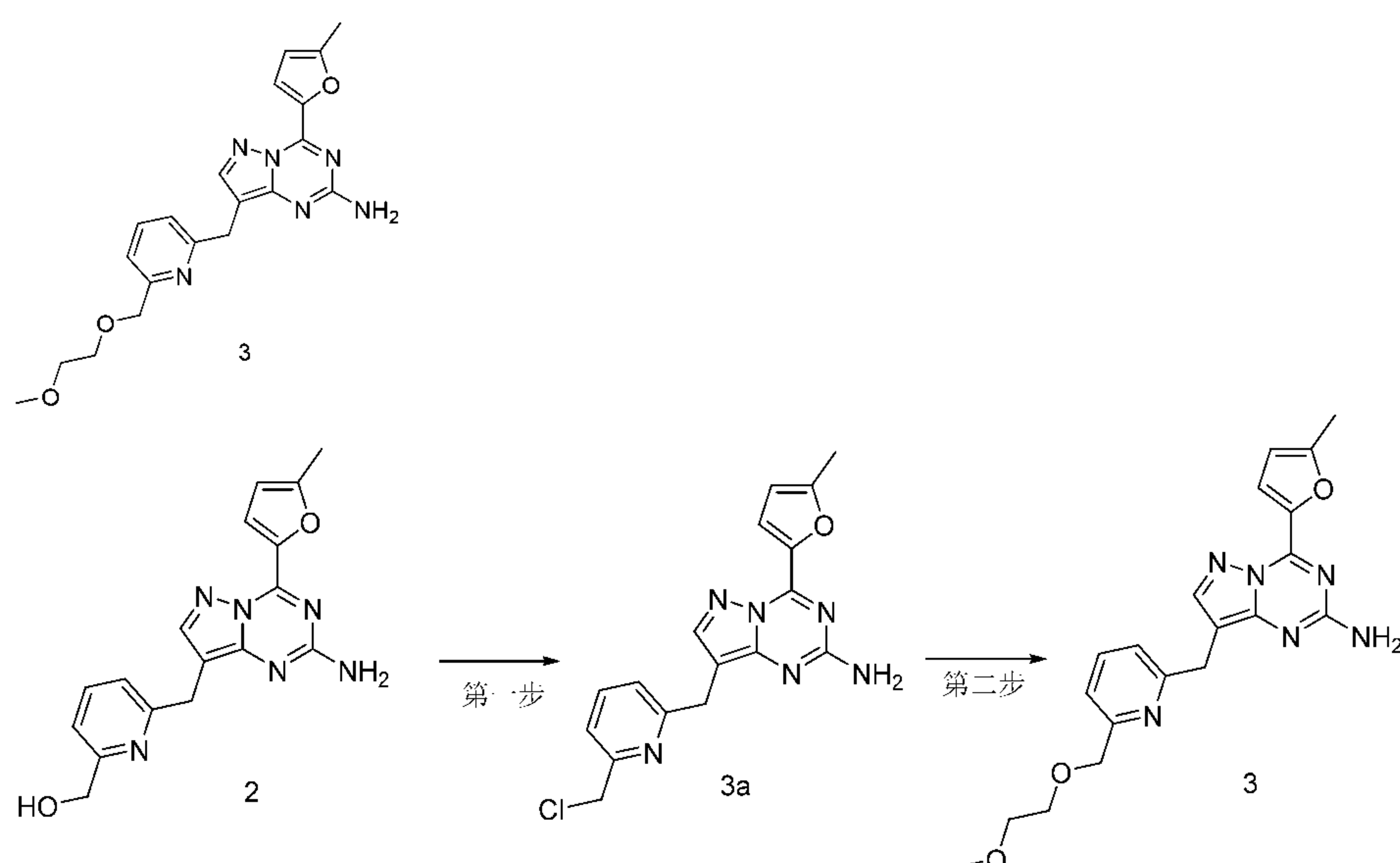
將化合物 2d (1.400 g, 2.9011 mmol)加入 15 mL 三氟乙酸中，70℃攪拌 16 小時。反應液減壓濃縮，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，水相用二氯甲烷萃取(30 mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓旋乾，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 A 純化，得標題化合物 2 (709 mg，產率：72.6%)。

【0167】MS *m/z* (ESI): 337.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.18 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.52-6.53 (m, 1H), 5.35 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

【0168】實施例 3

8-((6-((2-甲氧乙氧)甲基吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 3



【0169】 第一步

8-((6-(氯甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 3a

將化合物2 (709 mg, 2.1079 mmol)溶於200 mL二氯甲烷中，加入氯化亞砷 (8.777 g, 73.77 mmol, 5.35 mL)，攪拌反應1小時。加飽和碳酸氫鈉溶液調pH大於7，用二氯甲烷萃取(100 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓旋乾，殘餘物用CombiFlash快速製備儀以溶析劑體系B純化，得到標題化合物3a (550 mg，產率：73.5%)。

【0170】 第二步

8-((6-((2-甲氧乙氧)甲基吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 3

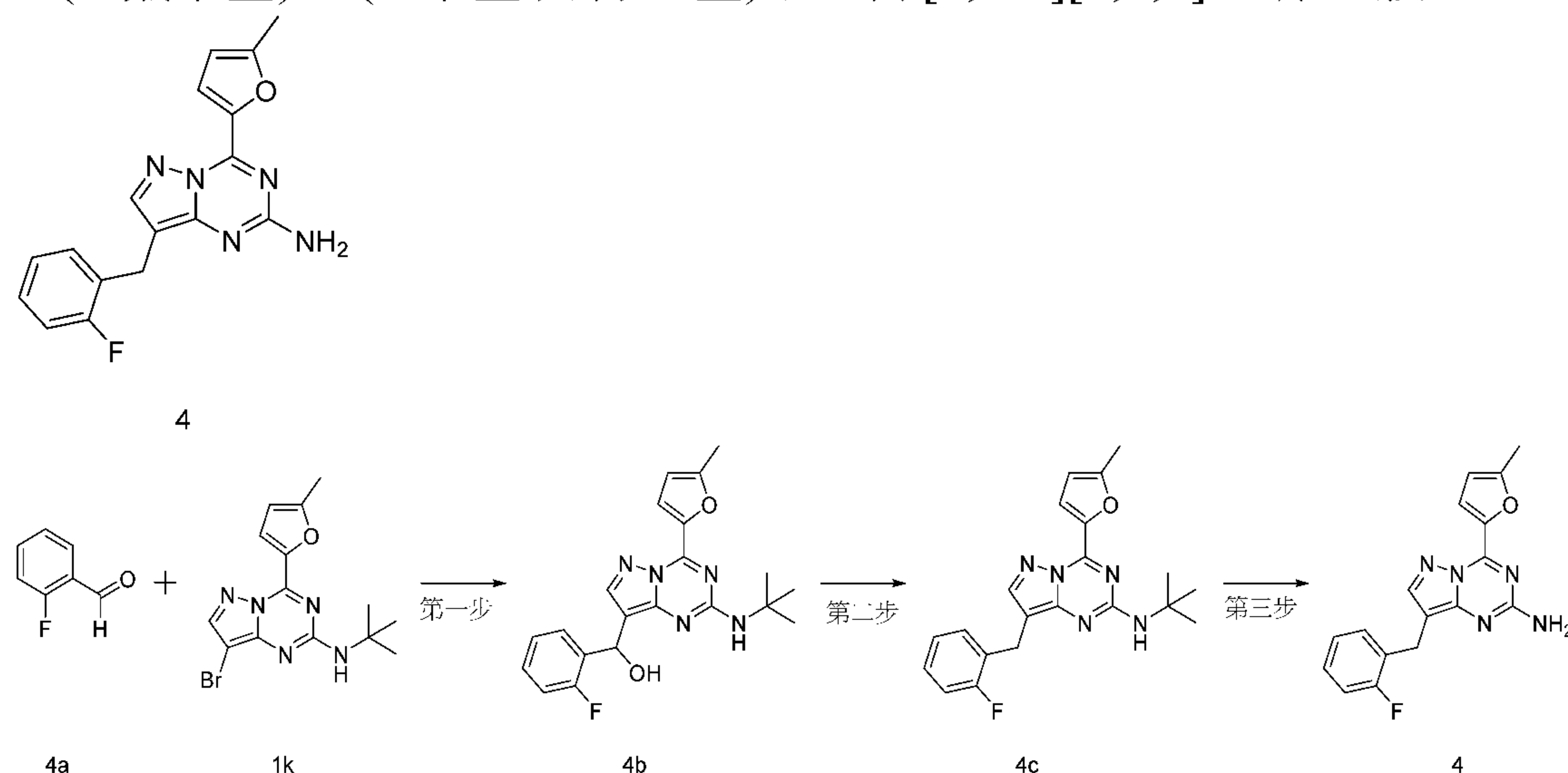
將乙二醇單甲醚(19 mg, 250 μmol)溶於 5 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉(17 mg, 425 μmol)，反應在常溫攪拌 30 分鐘，再加入化合物 3a (50 mg, 141 μmol)，攪拌反應 16 小時。加水，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 3 (10 mg，產率：30.0%)。

【0171】 MS *m/z* (ESI): 395.5 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71-7.73 (t, 1H), 7.37-7.39 (d, 1H), 7.20-7.22 (d, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.72-3.73 (m, 2H), 3.62-3.63 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

【0172】實施例 4

8-(2-氟苄基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 4



【0173】第一步

(2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-8-基)(2-氟苄基)甲醇 4b

將化合物1k (600 mg, 1.71 mmol)溶解於30 mL四氫呋喃中，冷卻到 -78°C ，滴加入正丁基鋰(1.6 M, 2.2 mL, 3.52 mmol)，反應0.5小時，再一次性加入2-氟苯甲醛4a (319 mg, 2.57 mmol)，反應0.5小時。在反應液中加入20 mL飽和氯化銨水溶液後升溫到室溫，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用CombiFlash快速製備儀以溶析劑體系B純化，得到標題化合物4b (344 mg，產率：50.78%)。

【0174】MS m/z (ESI): 396.3 $[\text{M}+1]$ 。

【0175】第二步

N-(三級丁胺基)-8-(2-氟苄基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡
-2-胺 4c

將化合物 4b (344 mg, 870 μ mol)溶解於 10 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸 (1.05 g, 9.21 mmol, 0.7 mL)，再滴加入三乙基矽烷(1.04 g, 8.90 mmol, 1.5 mL)，攪拌反應 16 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，分液。水相用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用薄層層析以展開劑體系 B 純化，得到標題化合物 4c (168 mg，產率：50.89%)。

【0176】MS *m/z* (ESI): 380.1 [M+1]。

【0177】第三步

8-(2-氟苄基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 4

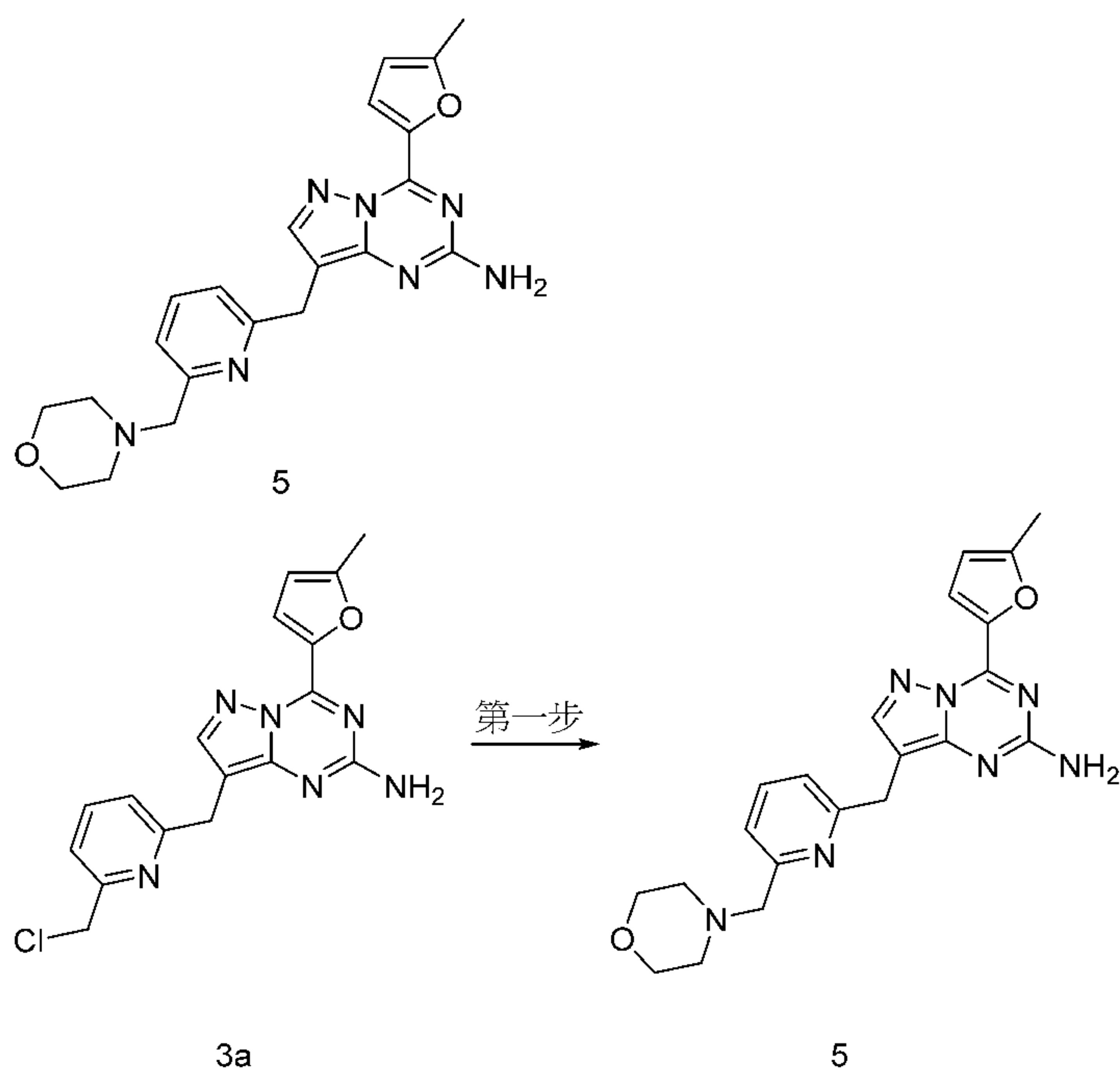
將化合物 4c (168 mg, 447 μ mol)溶解於 5 mL 三氟乙酸中，加熱至 70 $^{\circ}$ C 反應 16 小時。冷卻至室溫，將反應液減壓濃縮，殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，加入二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以溶析劑體系 B 純化，得到標題化合物 4 (96 mg，產率：62.87%)。

【0178】MS *m/z* (ESI): 323.9 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.36-6.37 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

【0179】實施例 5

4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(嗎啡啉基甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 5



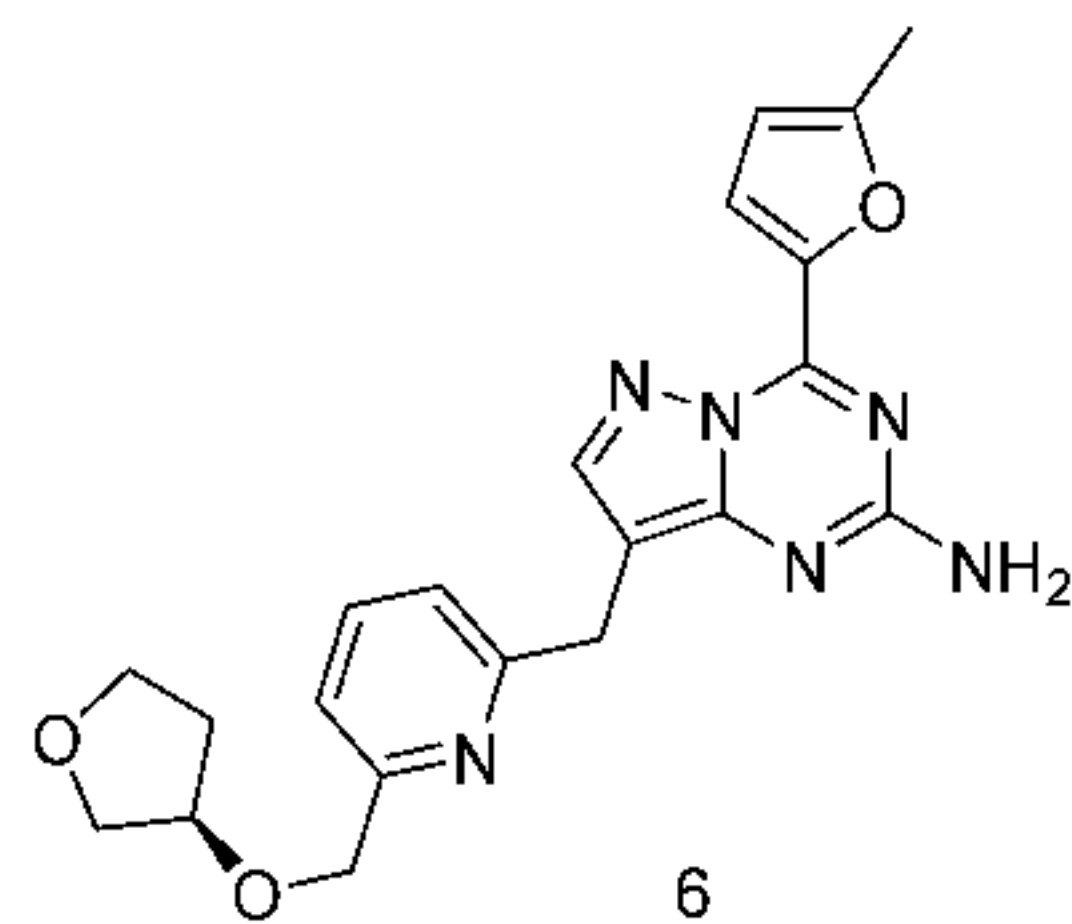
將化合物 3a (50 mg, 140.9 μmol)溶解於 30 mL 乙腈和四氫呋喃(V:V=5:1)的混合溶劑中，加入嗎啡啉(70 mg, 803.4 μmol)，加熱至 60℃反應 16 小時。冷卻至室溫，將反應液減壓濃縮，殘餘物用甲醇打漿得到標題化合物 5 (54 mg，產率：94.50%)。

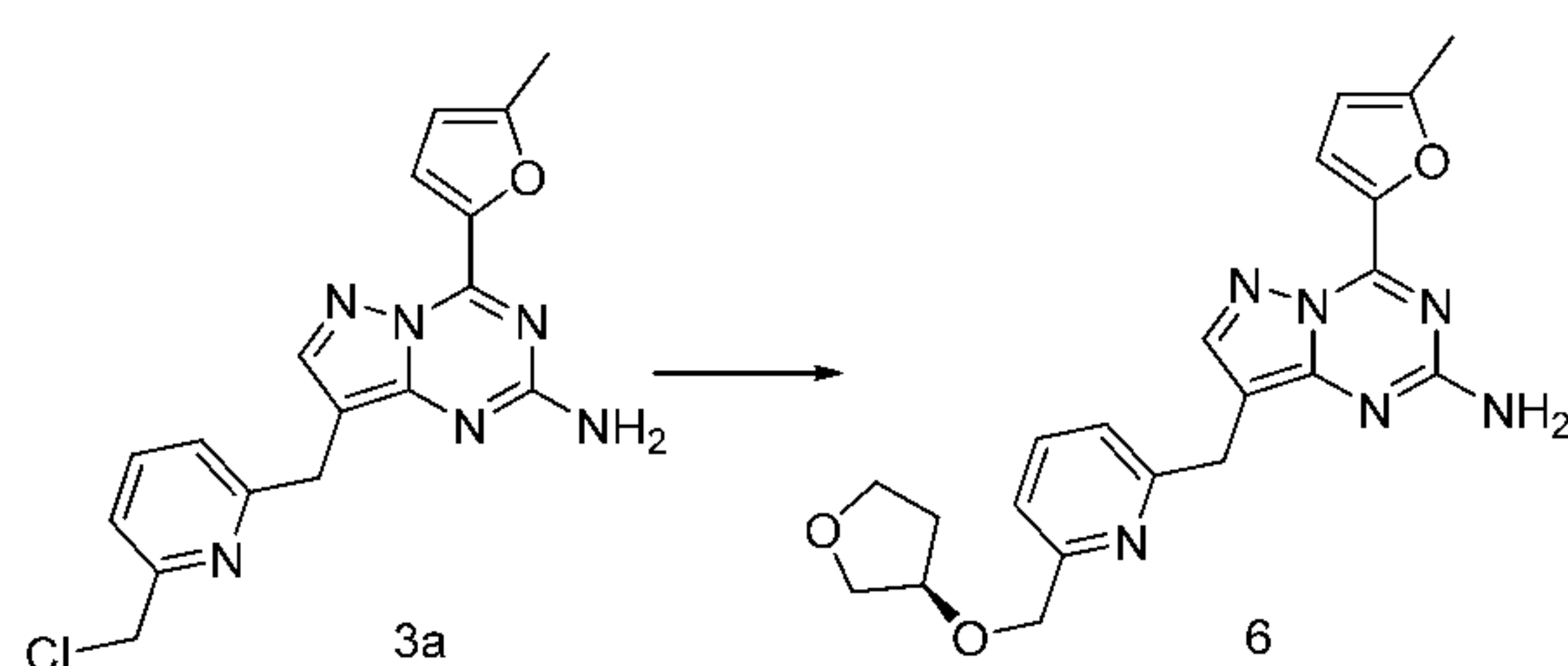
【0180】 MS m/z (ESI): 406.3 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.20 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.53-6.55 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.42 (m, 4H)。

【0181】 實施例 6

(R)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 6





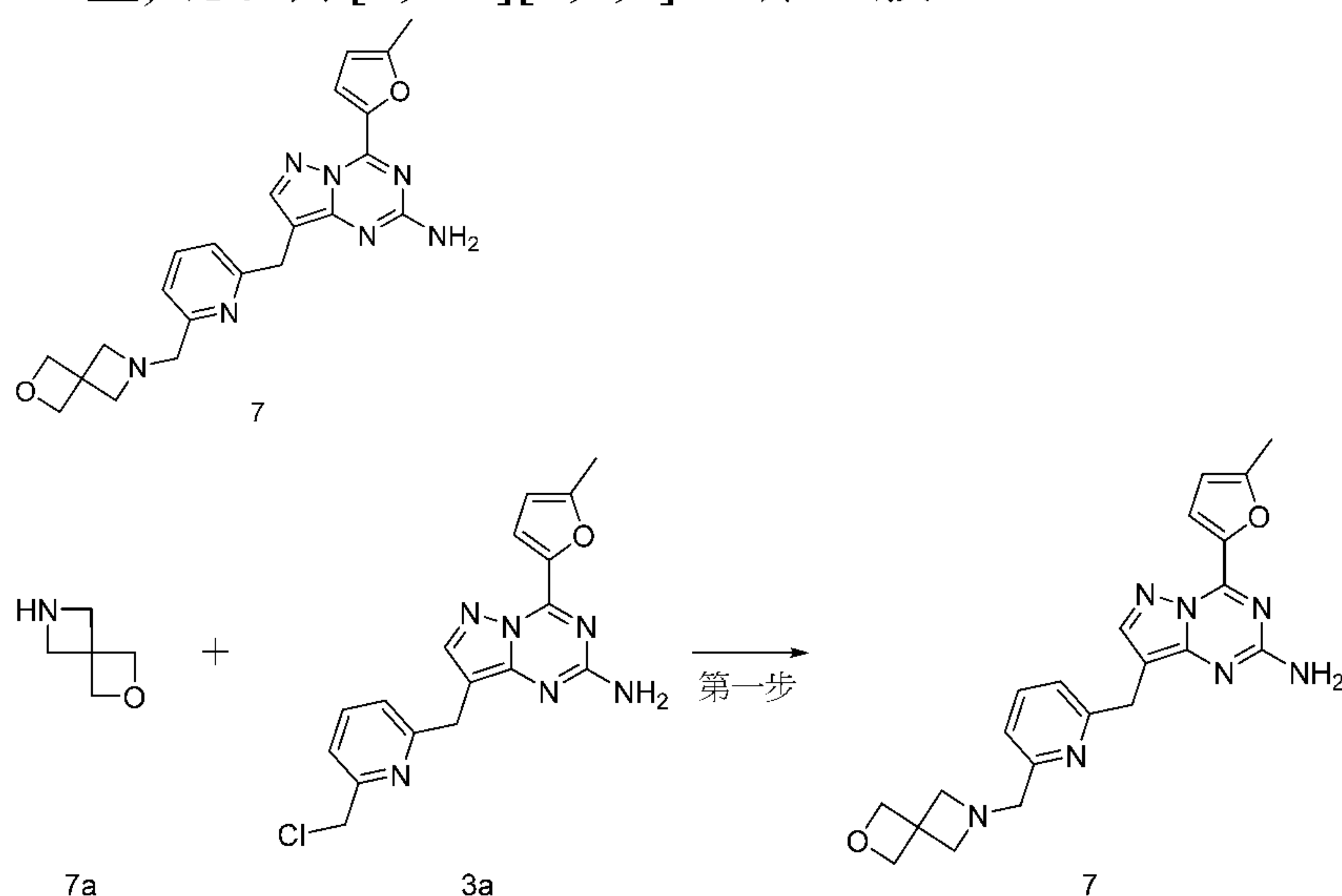
將(3*R*)-四氫呋喃-3-醇(37 mg, 420 μmol)溶於 5 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉(16 mg, 696 μmol)，反應在常溫攪拌 30 分鐘，再加入化合物 3a (50 mg, 141 μmol)，攪拌反應 16 小時。加水，用乙酸乙酯萃取（10 mL $\times$ 3），合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 6 (10 mg, 產率：17.4%)。

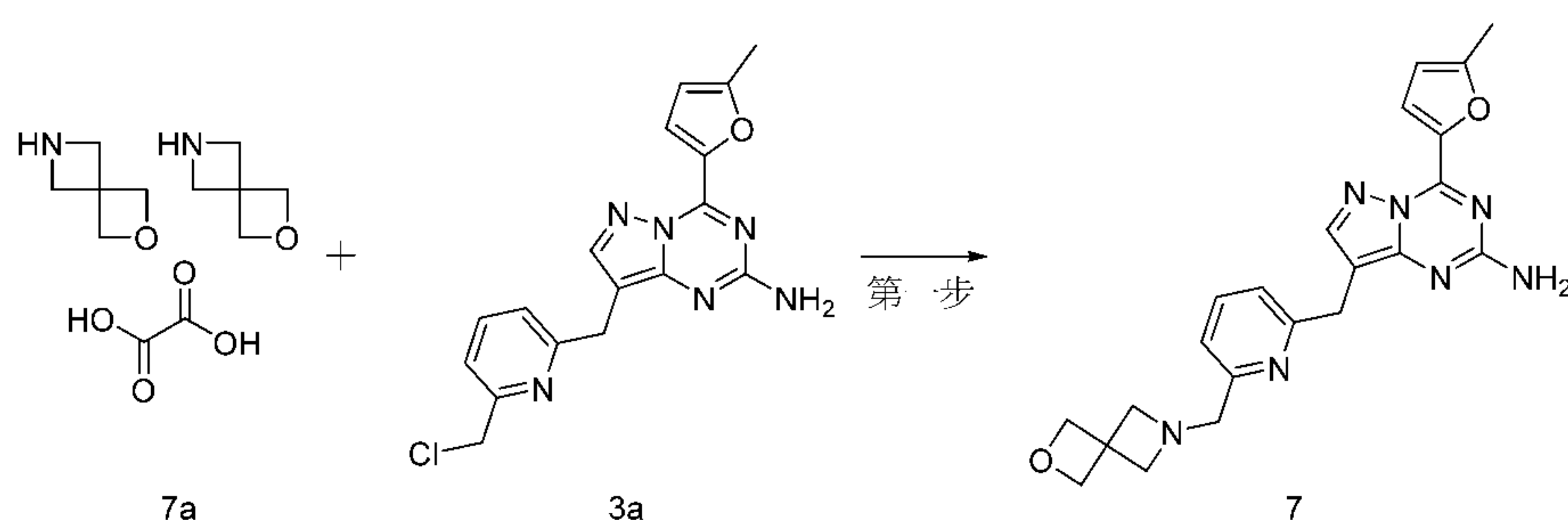
【0182】 MS m/z (ESI): 407.5 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66-7.70 (t, 1H), 7.22-7.24 (brs, 3H), 7.10-7.12 (d, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.75-3.77 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95-1.99 (m, 2H)。

【0183】 實施例 7

8-((6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 7





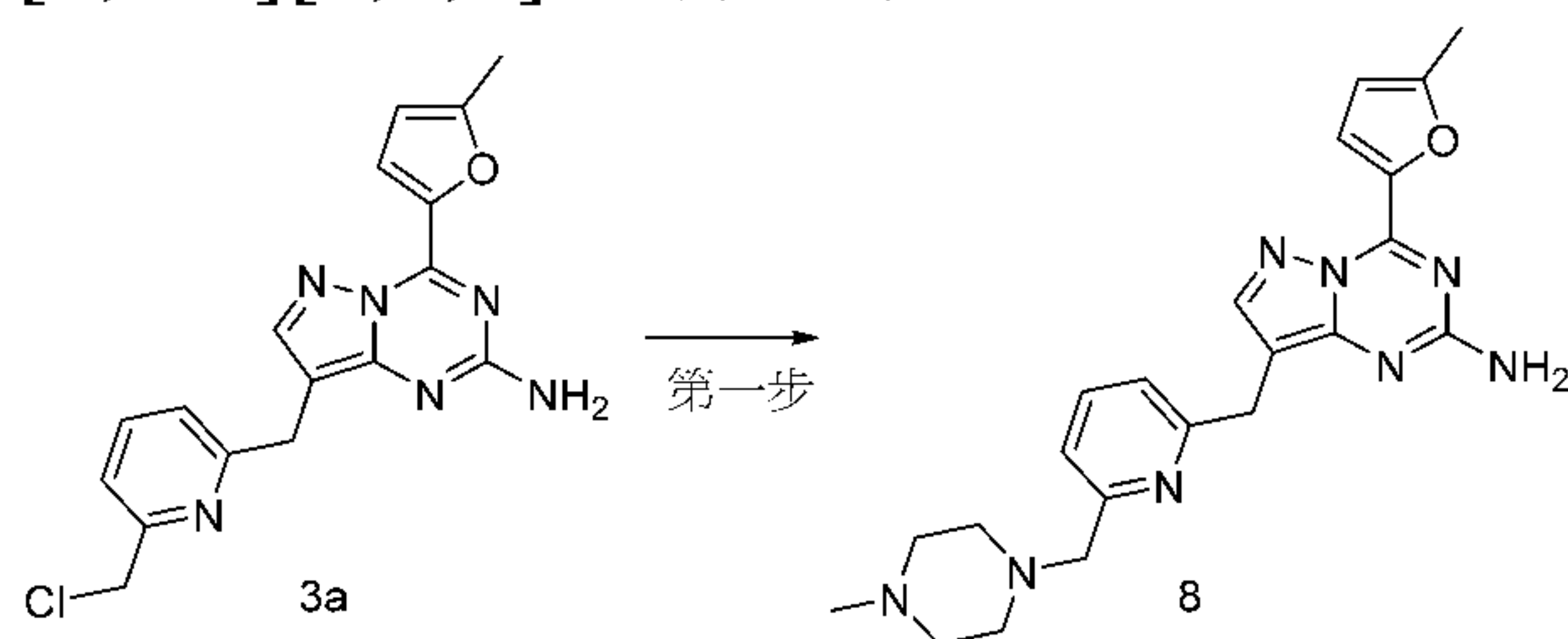
將碳酸氫鈉(360 mg, 4.28 mmol)和 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷半草酸鹽 7a (190 mg, 1.32 mmol，採用習知的方法「*Angewandte Chemie-International Edition*, 2008, 47(24), 4512-4515」製備而得)加入到 60 mL 乙腈中，攪拌反應 30 分鐘。再加入化合物 3a (105 mg, 295.9 μmol)和 8 mL 四氫呋喃，加熱至 60°C 反應 16 小時。冷卻至室溫，反應液減壓濃縮，殘餘物用薄層層析以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 7 (75 mg，產率：60.70%)。

【0184】MS m/z (ESI): 418.5 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 6.45-6.46 (m, 1H), 4.74 (s, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.52 (s, 4H), 2.50 (s, 3H)。

【0185】實施例 8

4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪并 [1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 8



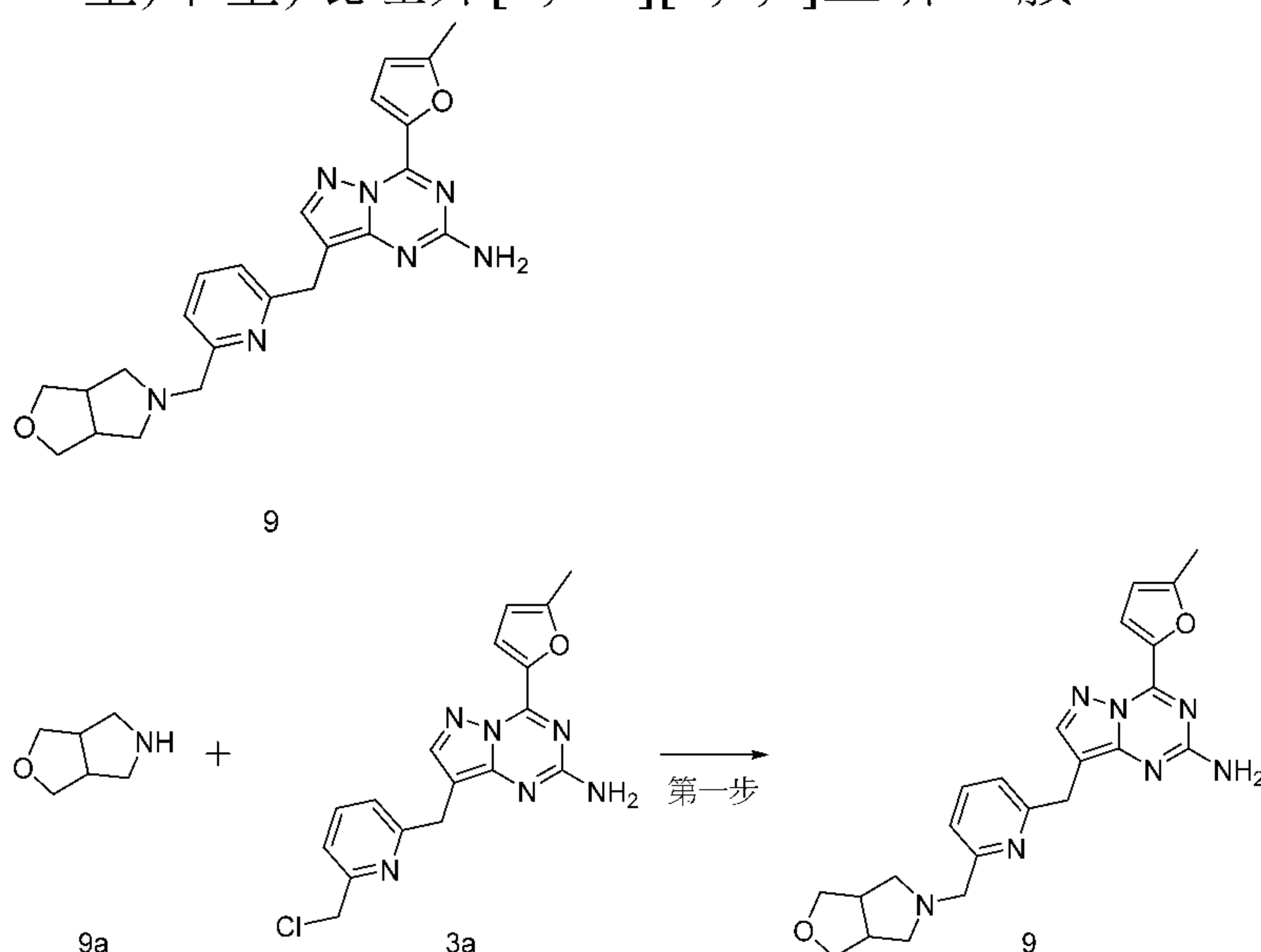
將化合物 3a (50 mg, 140.9 μmol)，N-甲基哌啶(70 mg, 698.9 μmol)溶解於 30 mL 乙腈和四氫呋喃(V:V=5:1)的混合溶劑中，加熱至 60°C 反應 16 小時。冷卻到室溫，將反應液減壓濃縮，殘餘物用薄層層析以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 8 (47 mg，產率：79.69%)。

【0186】 MS m/z (ESI): 419.5 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.46-6.47 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.50-2.57 (m, 11H), 2.30 (s, 3H)。

【0187】 實施例 9

4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(((6-((四氫-1H-呋喃並[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三吡啶-2-胺) 9



將化合物 3a (105 mg, 295.9 μmol)溶解於 55 mL 乙腈和四氫呋喃(V:V=10:1)的混合溶劑中，加入六氫-1H-呋喃並[3,4-c]吡咯 9a (90 mg, 795.3 μmol , 採用專利申請「WO2013071697」公開的方法製備而得)和 *N,N*-二異丙基乙胺(365 mg, 2.82 mmol, 0.5 mL)，加熱至 60°C 反應 16 小時。冷卻至室溫，反應液減壓濃縮，殘餘物用薄層層析以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 9 (50 mg，產率：39.15%)。

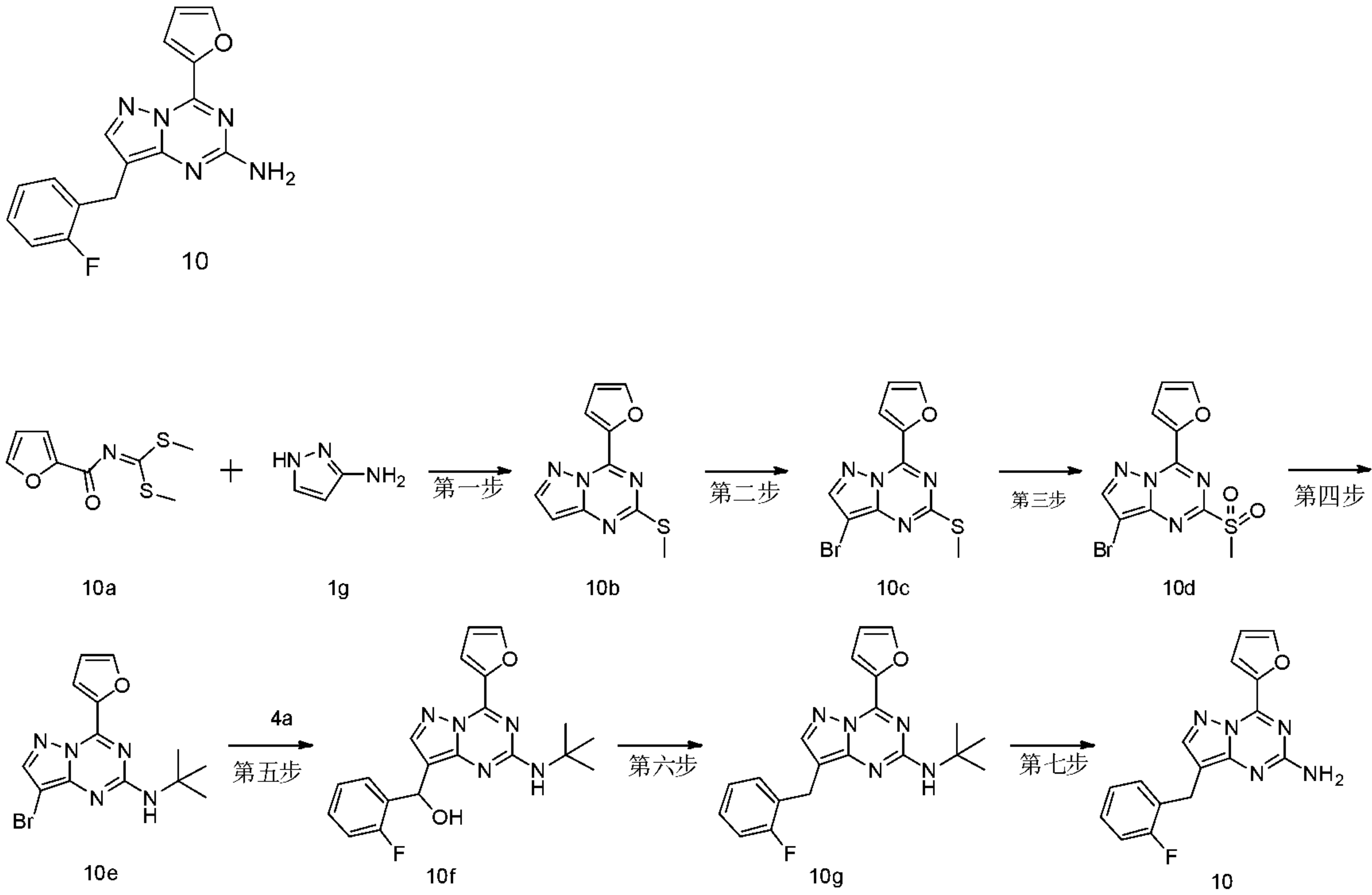
【0188】 MS m/z (ESI): 432.5 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.20 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.71-3.75 (m,

2H), 3.64 (s, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.39 (m, 2H)。

【0189】實施例 10

8-(2-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 10



【0190】第一步

4-(呋喃-2-基)-2-(甲硫基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡 10b

在氬氣氣氛下，將(呋喃-2-羰基)亞胺基二硫代碳酸二甲酯10a (4.7 g, 21.83 mmol,採用習知的方法「*Synthesis*, 1981, 7, 554-557」製備而得)，3-胺基吡唑(1.82 g, 21.90 mmol)溶解於50 mL *N*-甲基吡咯烷酮中，加熱至100℃反應30分鐘，再升溫至185℃反應3小時。冷卻到室溫，將反應液倒入500 mL乙酸乙酯中，有機相依次用水(50 mL×4)和飽和氯化鈉溶液(50 mL×1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用管柱層析以溶析劑體系E純化，得到標題化合物10b (2.26 g，產率：44.57%)。

【0191】第二步

8-溴-4-(呋喃-2-基)-2-(甲硫基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡 10c

將化合物10b (1.78 g, 7.67 mmol)溶解於100 mL二氯甲烷中，加入*N*-溴代丁二醯亞胺(1.52 g, 8.54 mmol)，攪拌反應2小時。將反應液減壓濃縮，殘餘物用管柱層析以溶析劑體系E純化，得到標題化合物10c (2.68 g，產率：112.2%)。

【0192】 第三步

8-溴-4-(呋喃-2-基)-2-(甲磺基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡 10d

將化合物10c (2.86 g, 9.19 mmol)溶解於150 mL二氯甲烷中，加入間氯過氧苯甲酸(3.15 g, 18.25 mmol)，攪拌反應2小時。加入50 mL飽和碳酸氫鈉水溶液後分液，有機相用水(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題化合物10d (4.04 g)，產品不經純化直接用於下一步反應。

【0193】 第四步

8-溴-*N*-(三級丁基)-4-(呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 10e

在封管中，將粗品化合物10d (4.04 g, 11.77 mmol)加入到70 mL二氧六環中，再加入10 mL三級丁胺，密封後100℃反應3小時。冷卻到室溫，將反應液減壓濃縮，殘餘物用CombiFlash快速製備儀以溶析劑體系E純化，得到標題化合物10e (2.34 g，產率：59.12%)。

【0194】 第五步

(2-(三級丁胺基)-4-(呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)(2-氟苯基)甲醇 10f

將化合物 10e (800 mg, 2.38 mmol)溶解於 40 mL 四氫呋喃中，冷卻到-78℃，滴加入正丁基鋰(1.6 M, 2 mL)，反應 30 分鐘。再加入化合物 4a (443 mg, 3.57 mmol)，反應 30 分鐘。加入 30 mL 飽和氯化銨水溶液，升溫到室溫，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾

液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析劑體系 B 純化，得到標題化合物 10f (168 mg，產率：18.51%)。

【0195】第六步

N-(三級丁基)-8-(2-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 10g
將化合物10f (168 mg, 440 μ mol)溶解於10 mL二氯甲烷中，加入三氟乙酸(1.5 g, 13.15 mmol, 1 mL)，再滴加入三乙基矽烷(1.38 g, 11.86 mmol, 2 mL)，攪拌反應16小時，加入20 mL飽和碳酸氫鈉水溶液，分液。水相用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用CombiFlash快速製備儀以溶析劑體系B純化，得到標題化合物10g (168 mg，產率：18.51%)。

【0196】第七步

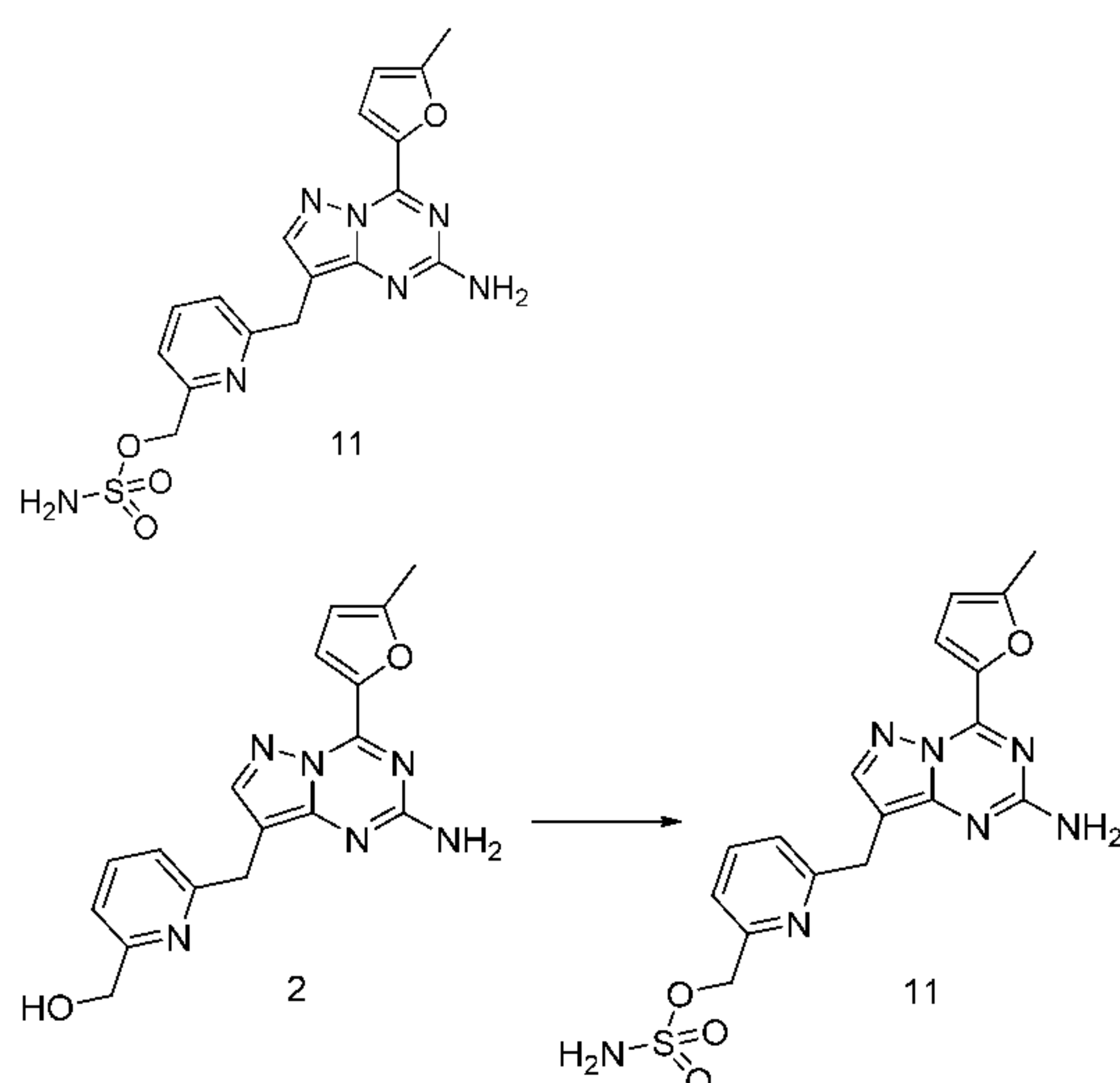
8-(2-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 10
將化合物 10g (90 mg, 246 μ mol)溶解於 5 mL 三氟乙酸中，加熱至 70 $^{\circ}$ C反應 16 小時，減壓濃縮反應液，殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，加入二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用薄層層析法以溶析劑體系 B 純化，得到標題化合物 10 (54 mg，產率：70.88%)。

【0197】MS *m/z* (ESI): 310.3 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 6.79-6.81 (m, 1H), 3.96 (s, 2H)。

【0198】實施例 11

(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-8-基)甲基)吡啶-2-基)甲基 胺基磺酸酯 11



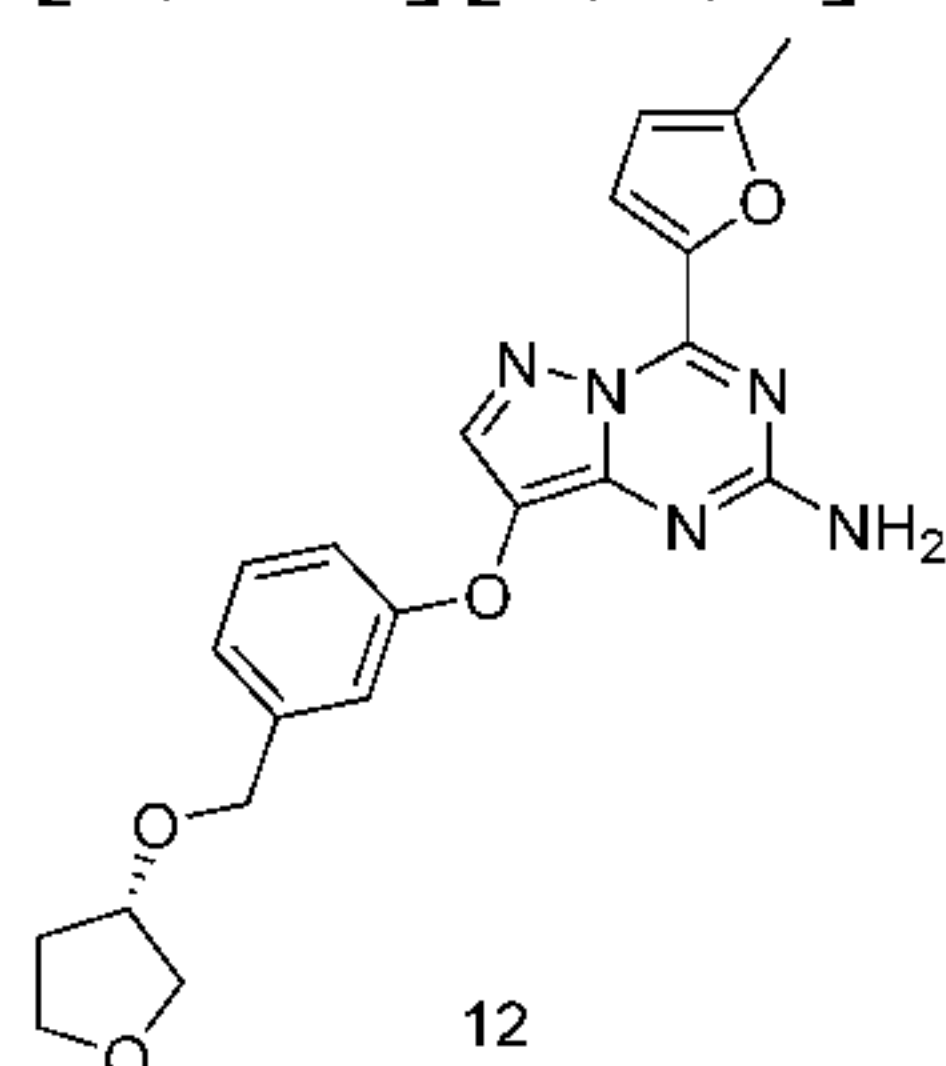
將化合物 2 (60 mg, 178 μmol)溶於 3 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中，加入 1 mL 吡啶，再加入 1 mL 胺基磺醯氯(41 mg, 354 μmol)的二氯甲烷溶液，常溫攪拌 2 小時。加入飽和氯化銨溶液，乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 11 (10 mg, 產率：13.5%)。

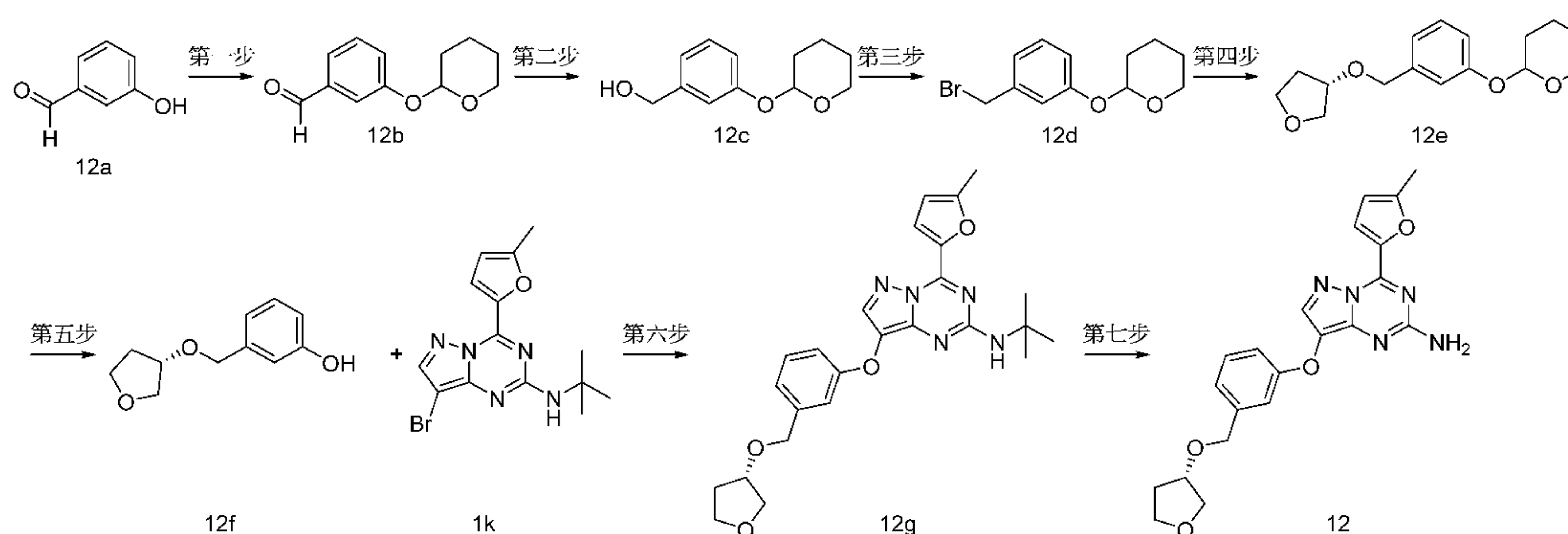
【0199】 MS m/z (ESI): 415.9 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19-8.20 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.70 (brs, 2H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 6.55 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。

【0200】 實施例 12

(*S*)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯氧基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 12





【0201】 第一步

3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛 12b

將3-羥基苯甲醛12a (10.5 g, 85.98 mmol, 採用習知的方法「*Synthetic Communications*, 2008, 38(15), 2638-2645」製備而得)、4-甲基苯磺酸吡啶陽離子(648 mg, 2.58 mmol)溶解於100 mL二氯甲烷中，加入3,4-二氫-2*H*-吡喃(21.70 g, 257.94 mmol)，攪拌反應48小時。停止反應，加入200 mL二氯甲烷，用水洗(100 mL×2)，有機相減壓濃縮，殘餘物用矽膠層析法以溶析液體系B純化，得標題化合物12b (17.7 g, 產率：99.8%)。

【0202】 第二步

(3-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)甲醇 12c

將化合物 12b (8.0 g, 38.79 mmol)溶解於 100 mL 甲醇中，0℃條件下，加入硼氫化鈉(1.69 g, 44.61 mmol)，攪拌 20 分鐘。停止反應，加入 100 mL 水，減壓濃縮，用乙酸乙酯萃取(100 mL×2)，合併有機相，減壓濃縮，殘餘物用矽膠層析法以溶析液體系 B 純化，得標題化合物 12c (6.51 g, 產率：80.5%)。

【0203】 MS *m/z* (ESI): 209.4 [M+1]

【0204】 第三步

2-(3-(溴甲基)苯氧基)四氫-2*H*-吡喃 12d

依次加入化合物12c (1.0 g, 4.80 mmol)、四溴化碳(1.75 g, 5.28 mmol)、三苯基膦(1.40 g, 5.33 mmol)和*N,N*-二異丙基乙胺(670 mg, 5.19 mmol)溶解於40 mL二氯甲烷中，攪拌1小時。停止反應，加入30 mL水，用二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合併有機相，減壓濃縮，殘餘物用矽膠層析法以溶析液體系B純化，得標題化合物12d (957 mg, 產率：73.5%)。

【0205】 第四步

2-(3-((((*S*)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯氧基)四氫-2*H*-吡喃 12e

將 *S*-3-羥基四氫呋喃(373 mg, 4.24 mmol, 採用已公開的專利方法

「WO2005/121111」製備而得)溶解於20 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉(110 mg, 4.59 mmol)，攪拌40分鐘，加入化合物12d (957 mg, 3.53 mmol)的四氫呋喃溶液1 mL，0℃條件下，攪拌17小時。停止反應，加入50 mL水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，減壓濃縮，殘餘物用矽膠層析法以溶析液體系B純化，得標題化合物12e (788 mg, 產率：80.2%)。

【0206】 MS *m/z* (ESI): 279.5 [M+1]。

【0207】 第五步

(*S*)-3-((((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯酚 12f

將化合物12e (788 mg, 2.83 mmol)溶解於20 mL 甲醇中，加入4-甲基苯磺酸吡啶陽離子(22 mg, 0.084 mmol)，攪拌65小時。停止反應，減壓濃縮，殘餘物用矽膠層析法以溶析液體系B純化，得標題化合物12f (473 mg, 產率：86.0%)。

【0208】 MS *m/z* (ESI): 195.4 [M+1]。

【0209】 第六步

(*S*)-*N*-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(3-((((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯氧基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 12g

依次加入化合物 12f (266 mg, 1.37 mmol)、化合物 1k (240 mg, 0.685 mmol) 和碳酸鉍(447 mg, 1.37 mmol)溶解於 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，95°C 條件下，攪拌 65 小時。停止反應，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合併有機相，減壓濃縮，殘餘物用矽膠層析法以溶析液體系 B 純化，得標題化合物 12g (51 mg, 產率：16.1%)。

【0210】 MS *m/z* (ESI): 464.8 [M+1]。

【0211】 第七步

(*S*)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯氧基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 12

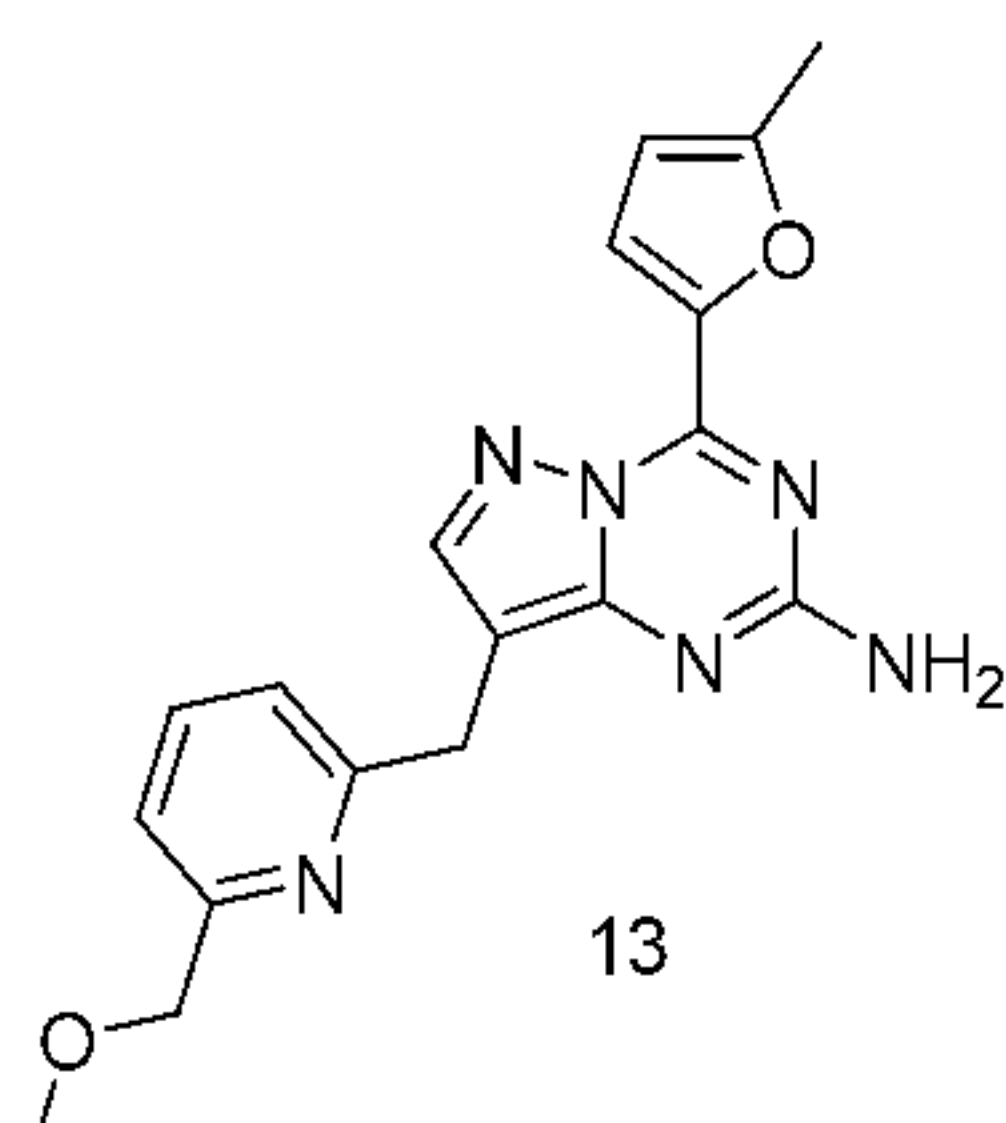
將化合物 12g (51 mg, 0.110 mmol)溶解於 2 mL 三氟乙酸中，回流條件下，攪拌 2 小時。停止反應，減壓濃縮，加入 50 mL 乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL×3)洗，合併有機相，減壓濃縮，殘餘物用薄層層析法以展開劑體系 B 純化，得標題化合物 12 (21.2 mg, 產率：47.3%)。

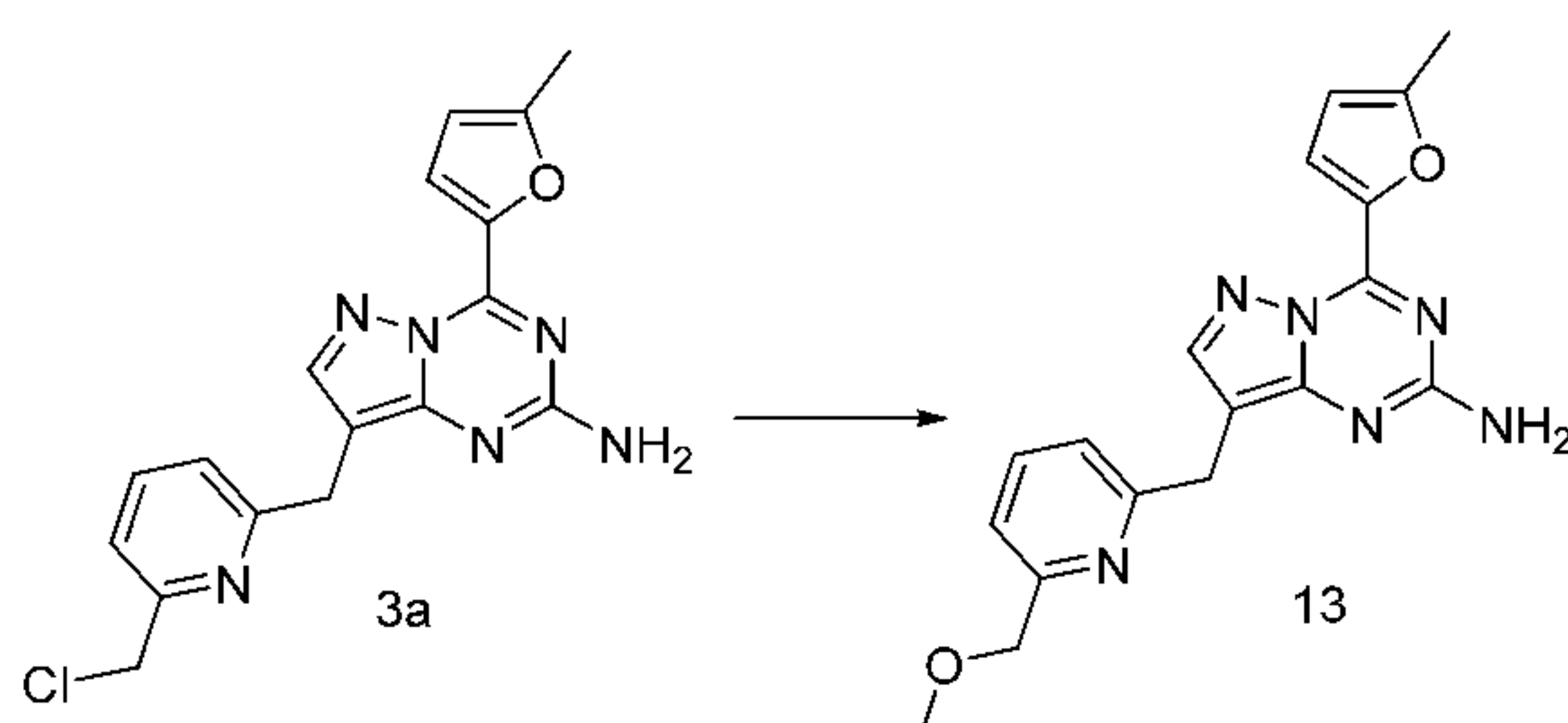
【0212】 MS *m/z* (ESI): 408.5 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91-7.90 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 5H), 6.49-6.48 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.51-4.50 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.76-3.63 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 2H)。

【0213】 實施例 13

8-((6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 13





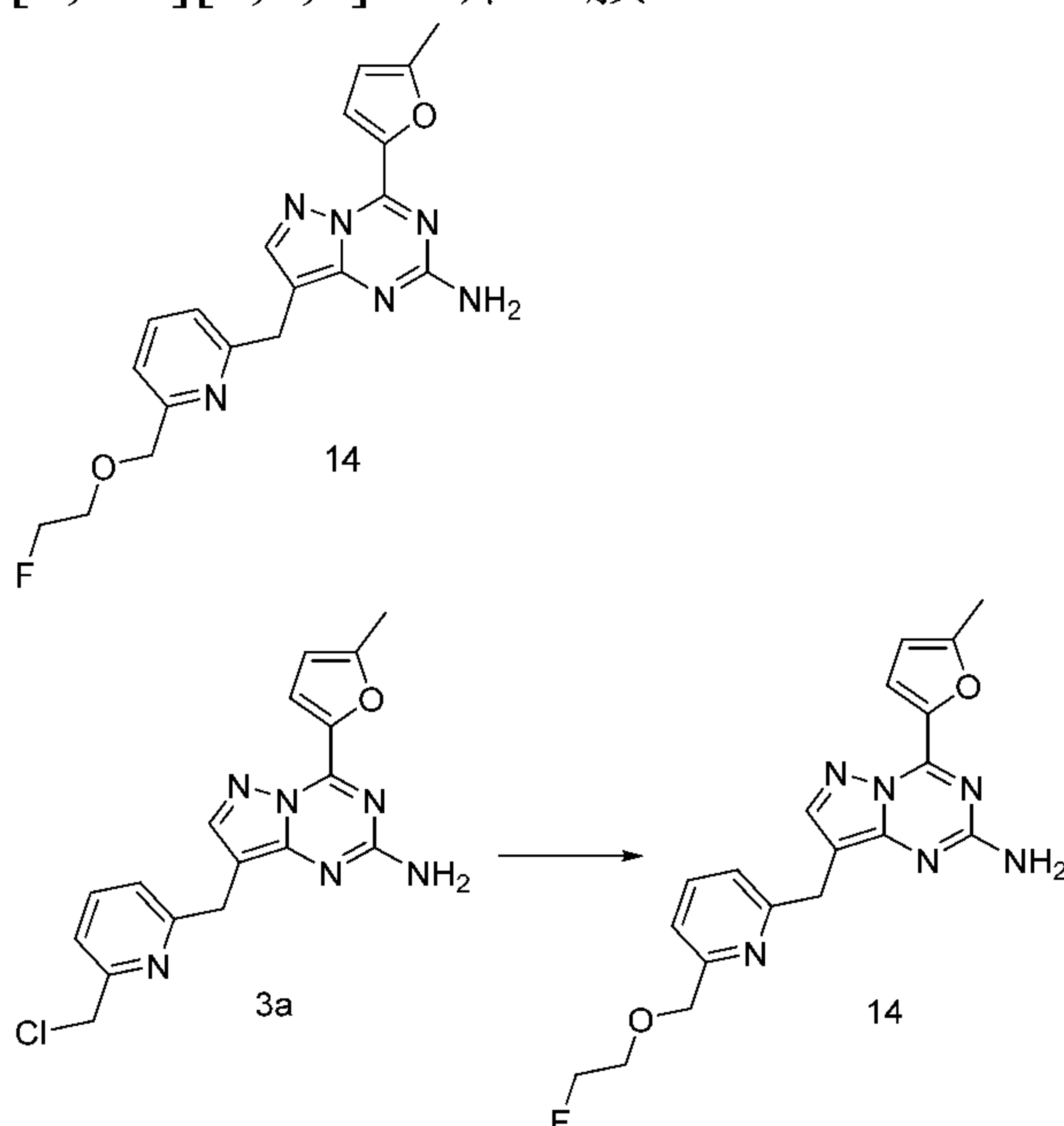
將化合物 3a (30 mg, 84 μmol) 溶於 5 mL 甲醇中，加入甲醇鈉(9 mg, 166 μmol)，反應在 70°C 攪拌 16 小時。加水，用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 13(5 mg, 產率：16.9%)。

【0214】 MS m/z (ESI): 351.4 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71-7.73 (t, 1H), 7.32-7.34 (d, 1H), 7.20-7.22 (d, 1H), 6.46-6.47 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

【0215】 實施例 14

8-((6-((2-氟乙氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 14



將 2-氟乙醇(27 mg, 421 μmol) 溶於 5 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉 (33 mg, 825 μmol)，反應在常溫攪拌 30 分鐘，再加入化合物 3a (30 mg, 84 μmol)，攪拌

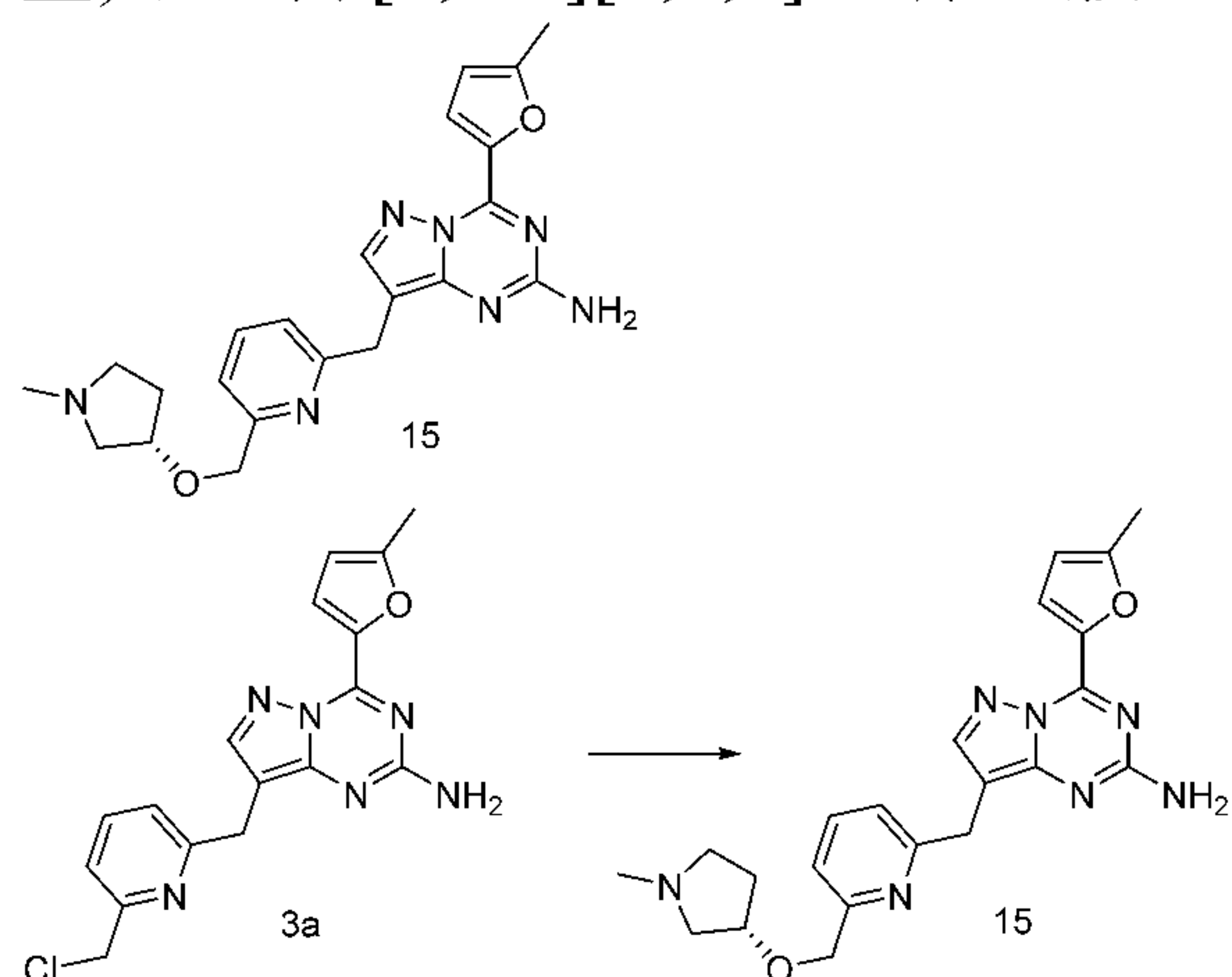
反應 16 小時。加水，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 14 (19 mg, 產率：49.7%)。

【0216】MS m/z (ESI): 383.4 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71-7.73 (t, 1H), 7.38-7.39 (d, 1H), 7.21-7.23 (d, 1H), 6.5-6.47 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.53-4.55 (m, 1H), 4.12(s, 2H), 3.85-3.87 (m, 1H), 3.785-3.80 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【0217】實施例 15

(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((1-甲基吡咯烷-3-基)氧雜)甲基)吡啶-2-基)甲基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 15



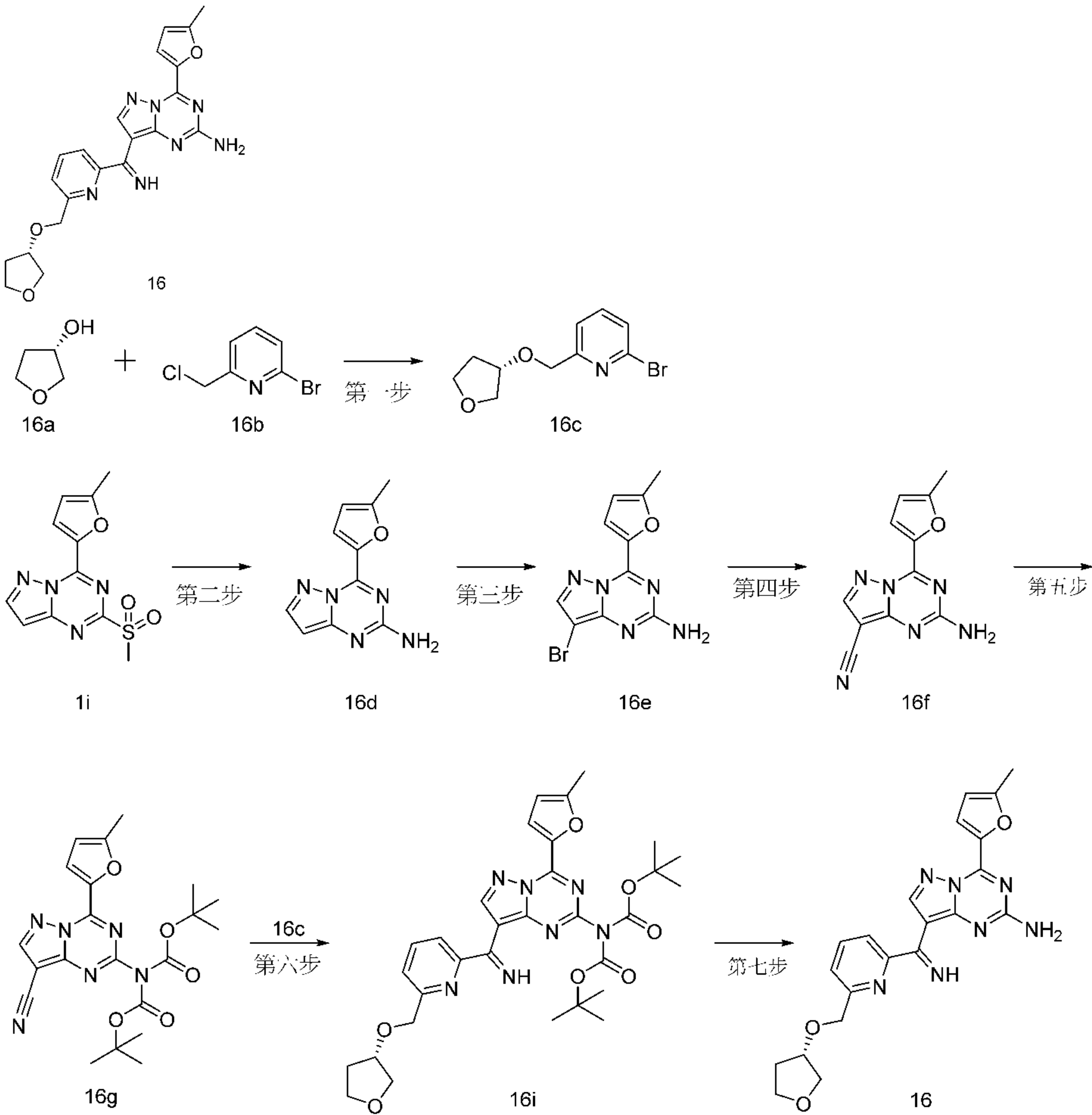
將(3S)-3-羥基-1-甲基吡咯烷(42 mg, 415 μmol)溶於 5 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉(16 mg, 695 μmol)，攪拌反應 30 分鐘，再加入化合物 3a (50 mg, 140 μmol)，攪拌反應 16 小時。加水，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 15 (5 mg, 產率：8.4%)。

【0218】MS m/z (ESI): 420.5 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70-7.73 (t, 1H), 7.35-7.37 (d, 1H), 7.20-7.22 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (brs, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.75-2.85 (m, 3H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.17-2.23(m, 1H), 1.96-1.99 (m, 1H)。

【0219】實施例 16

(S)-8-(亞胺基(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 16



【0220】第一步

(S)-2-溴-6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶 16c

將(3S)-四氫呋喃-3-醇 16a (5.06 g, 57.43 mmol, 4.6 mL)溶解於 200 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉(2.63 g, 65.88 mmol, 60% purity)，攪拌反應 0.5 小時。再加入 2-溴-6-(氯甲基)吡啶 16b (10.88 g, 52.70 mmol, 採用習知的方法

「*Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53(23), 8421-8439」製備而得)，加熱到 70°C 反應 16 小時。將反應液冷卻至室溫，加入 100 mL 飽和氯化鈉溶液，分液，水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 16c (12.2 g, 產率：89.69%)。

【0221】MS m/z (ESI): 257.9 [M+1]。

【0222】第二步

4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 16d

在封管中，將化合物 1i (3.77 g, 13.54 mmol)加入到 50 mL 二氧六環中，再加入 10 mL 氨水，密封後加熱至 100°C 反應 2 小時。冷卻至室溫，反應液減壓濃縮，得到粗品標題化合物 16d (3.28 g)，產物不經純化，直接用於下一步反應。

【0223】MS m/z (ESI): 216.2 [M+1]。

【0224】第三步

8-溴-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 16e

將粗品化合物 16d (1.8 g, 8.36 mmol)溶解於 250 mL 二氯甲烷中，加入 *N*-溴代丁二醯亞胺(1.65 g, 9.27 mmol)，攪拌反應 1 小時。反應液減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以溶析液體系 D 純化，得標題化合物 16e (2.25 g, 產率：91.46%)。

【0225】MS m/z (ESI): 294.0 [M+1]。

【0226】第四步

2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-8-甲腈 16f

在氫氣氣氛下，將化合物 16e (1 g, 3.4 mmol)、氰化亞銅(1.52 g, 16.97 mmol)、碘化亞銅 (120 mg, 630 μ mol)加入到 30 mL 二甲亞碲中，加熱至 165

°C 反應 5 小時。將反應液冷卻至室溫，加入 250 mL 乙酸乙酯，過濾，濾餅用 50 mL 乙酸乙酯洗滌，合併濾液，依次用水(30 mL×4)和飽和氯化鈉溶液(30 mL×1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得粗品標題化合物 16f (600 mg)，產物不經純化，直接用於下一步反應。

【0227】 MS m/z (ESI): 241.1 [M+1]。

【0228】 第五步

N-三級丁氧羰基-*N*-[8-氰基-4-(5-甲基-2-呋喃基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯 16g

將粗品化合物 16f (600 mg, 2.50 mmol)溶解於 50 mL 四氫呋喃中，加入二碳酸二三級丁酯(2.72 g, 12.46 mmol)和 4-二甲胺基吡啶(3 mg, 24.3 μ mol)，攪拌反應過夜。將反應液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 16g (220 mg, 產率：20.0%)。

【0229】 第六步

N-三級丁氧羰基-*N*-[4-(5-甲基-2-呋喃基)-8-[6-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基]氧基甲基]吡啶-2-甲醯亞胺]吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯 16i

將化合物 16c (176 mg, 681.9 μ mol)溶解於 30 mL 四氫呋喃中，冷卻到-78°C，滴加入正丁基鋰(1.6 M, 0.42 mL)，反應 0.5 小時，再加入化合物 16g (200 mg, 454.1 μ mol)的 10 mL 四氫呋喃溶液，反應 1 小時。加入 10 mL 飽和氯化銨水溶液，升溫到室溫，分液，水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 16i (53 mg, 產率：18.83%)。

【0230】 第七步

(*S*)-8-(亞胺基(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 16

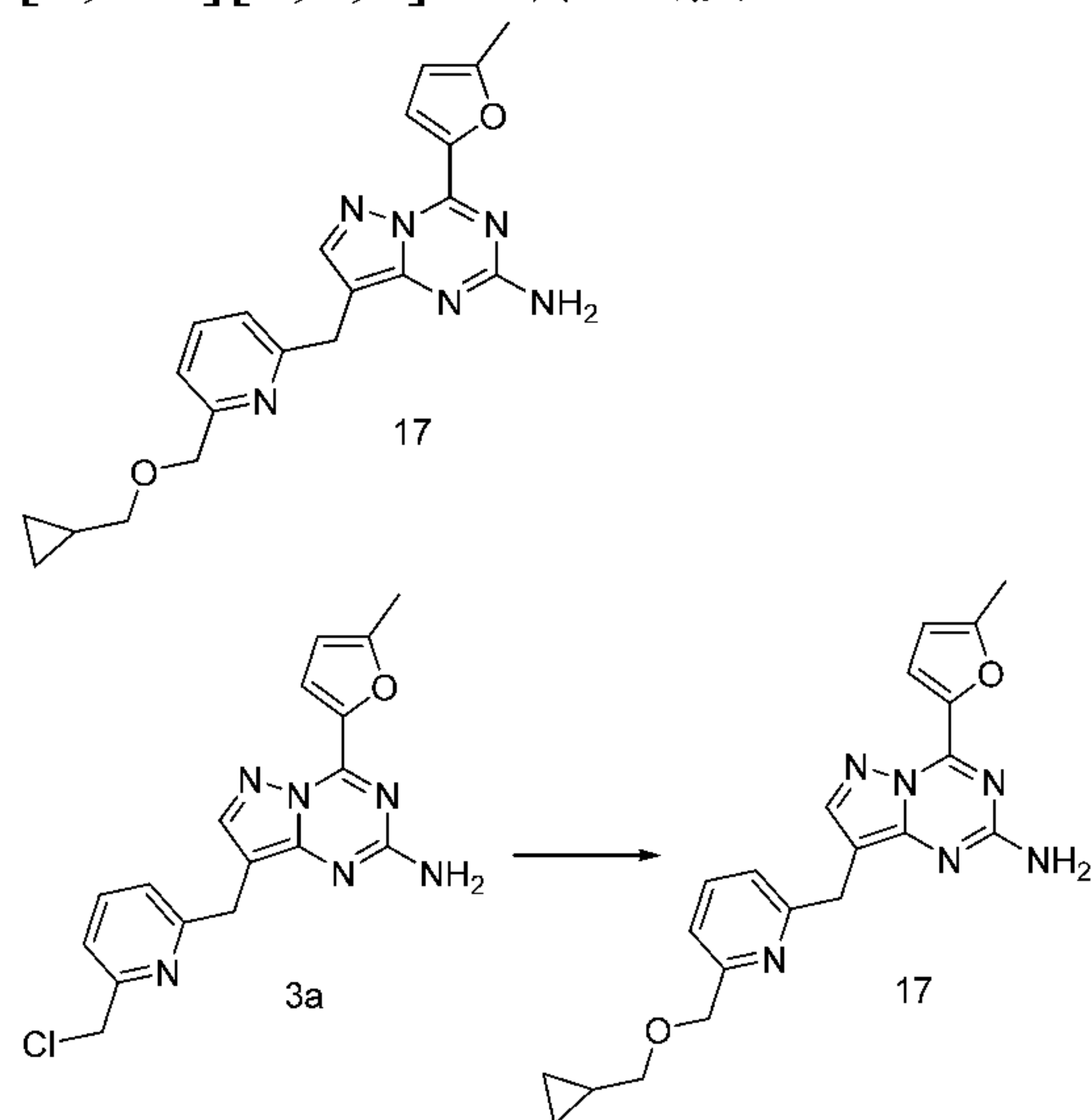
將化合物 16i (53 mg, 85.5 μ mol)溶解於 2 mL 二氯甲烷中，加入 1 mL 三氟乙酸，攪拌反應 1 小時。反應液減壓濃縮，殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，加入二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用薄層層析以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 16 (20 mg，產率：55.75%)。

【0231】MS m/z (ESI): 420.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.55 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.71 (brs, 2H), 6.08-6.09 (m, 1H), 6.01-6.02 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 2H), 4.27-4.29 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.67-3.70 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.94-1.99 (m, 2H)。

【0232】實施例 17

8-((6-((環丙基甲氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5- a][1,3,5]三吡啶-2-胺 17



將環丙基甲醇(30 mg, 422 μ mol)溶於 5 mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉(33 mg, 1.41 mmol)，反應在常溫攪拌 30 分鐘，再加入化合物 3a (50 mg, 140 μ mol)，反應在常溫攪拌 16 小時。加水，用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3)，合併有機相，

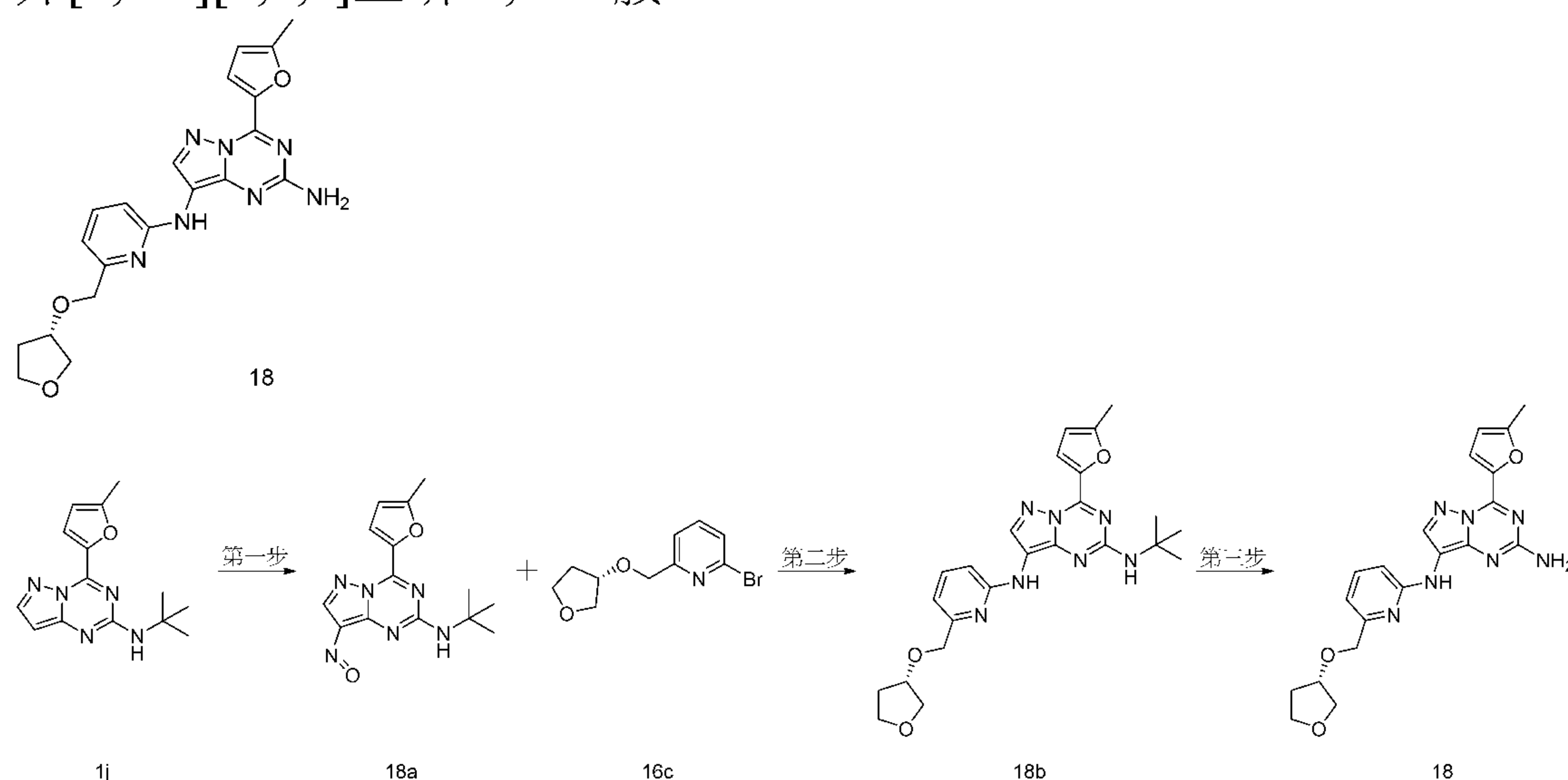
無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 17(8 mg, 產率：14.5%)。

【0233】MS m/z (ESI): 391.1 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.24 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.72 (t, 1H), 7.33-7.35 (d, 1H), 7.18-7.20 (d, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.40-3.42 (d, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.10-1.12 (m, 1H), 0.52-0.55 (m, 2H), 0.22-0.24 (m, 2H)。

【0234】實施例 18

(*S*)-4-(5-甲基呋喃-2-yl)- N^8 -(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 18



【0235】第一步

N-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-亞硝基吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 18a

將化合物 1j (11.03 g, 40.65 mmol) 溶解於 250 mL 乙醇中，冷卻到 0°C，加入氯化氫二氧六環溶液(4 M, 30 mL)，再滴加入亞硝酸異戊酯(4.78 g, 40.80 mmol, 5.5 mL)，加畢，升溫至室溫攪拌 2 小時。將反應液倒入 2L 飽和碳酸氫鈉水溶液中，攪拌 5 分鐘後過濾，濾餅水洗，再將濾餅用 500 mL 二氯甲

烷溶解，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品用 100 mL 二氯甲烷和正己烷混合溶劑（V:V=1:10）打漿，過濾，濾餅乾燥得到標題化合物 18a (10.7 g，產率：87.64%)。

【0236】MS m/z (ESI): 300.9 [M+1]。

【0237】第二步

(S)- N^2 -(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)- N^8 -(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 18b

在氬氣氣氛下，將化合物 16c (13 g, 50.36 mmol)溶解於 150 mL 四氫呋喃中，冷卻到-78°C，滴加入正丁基鋰(1.6 M, 30 mL)，攪拌反應 30 分鐘，將上述反應液一次性加入到已經預冷至-78°C的化合物 18a (6.75 g, 22.47 mmol)的 100 mL 四氫呋喃溶液中，攪拌反應 1 小時。加入 50 mL 飽和氯化銨水溶液，升溫到室溫，分液，水相用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 18b (1.6 g, 產率：15.35%)。

【0238】MS m/z (ESI): 463.9 [M+1]。

【0239】第三步

(S)-4-(5-甲基呋喃-2-yl)- N^8 -(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 18

將化合物 18b (2 g, 4.31 mmol)溶解於 30 mL 三氟乙酸中，加熱至 70°C 反應 16 小時。冷卻至室溫，將反應液減壓濃縮，殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，加入二氯甲烷(100 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 A 純化，得到標題化合物 18 (1.2 g，產率：68.26%)。

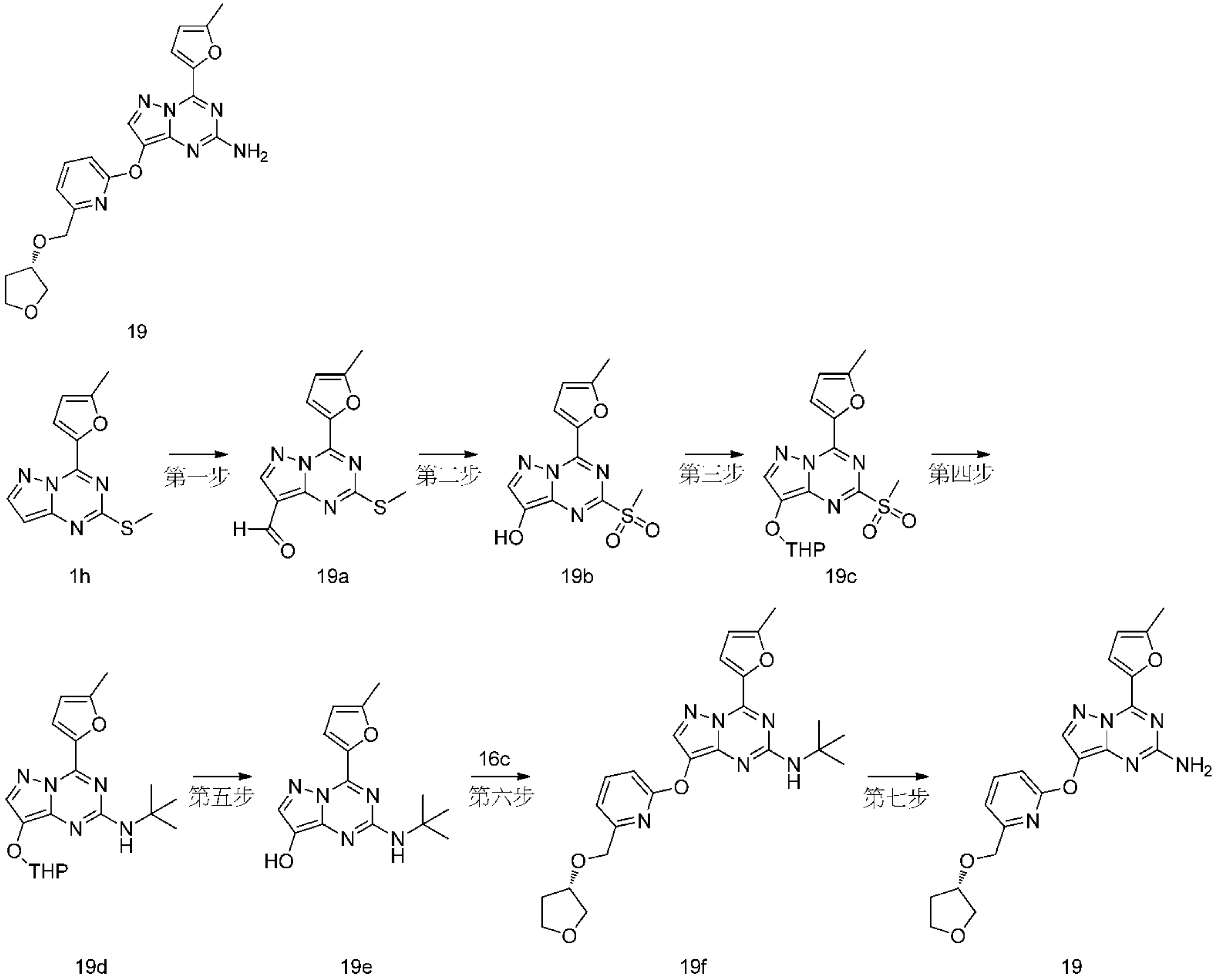
【0240】MS m/z (ESI): 408.4 [M+1]。

第 87 頁，共 122 頁(發明說明書)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.36-4.39 (m, 2H), 4.23-4.26 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.66-3.69 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.76-1.99 (m, 2H)。

【0241】 實施例 19

(*S*)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 19



【0242】 第一步

4-(5-甲基呋喃-2-基)-2-(甲硫基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-甲醛 19a

將化合物 1h (4 g, 16.24 mmol)溶解於 50 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入三氯氧磷(3.79 g, 24.75 mmol)，加熱到 80℃反應 1 小時。將反應液冷卻到室溫後倒入 500 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液中，攪拌 15 分鐘，過濾，濾餅依次

用水洗，少量甲醇洗，乙醚洗滌，真空乾燥得到標題化合物 19a (4.3 g, 產率：96.52%)。

【0243】 第二步

4-(5-甲基呋喃-2-基)-2-(甲基磺醯基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-酚 19b

將化合物 19a (4.3 g, 15.67 mmol)溶解於 100 mL 氯仿中，加入間氯過氧苯甲酸 (10.8 g, 62.58 mmol)，加熱到 65°C 反應 1 小時。將反應液冷卻到室溫，依次用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL×2)、水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液(50 mL×1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 C 純化，得到標題化合物 19b (650 mg, 產率：14.08%)。

【0244】 第三步

4-(5-甲基呋喃-2-基)-2-(甲基磺醯基)-8-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡 19c

將化合物 19b (650 mg, 2.21 mmol)溶解於 50 mL 二氯甲烷中，加入 3,4-二氫-2*H*-吡喃(6.45 g, 76.72 mmol)和吡啶對甲苯磺酸鹽(55 mg, 218.8 μmol)，攪拌反應 1 小時。再加入 2 mL 三級丁胺後旋乾反應液，得到粗品標題化合物 19c (1 g)，產品不經純化直接用於下一步。

【0245】 第四步

N-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 19d

將粗品化合物 19c (1.0 g, 2.64 mmol)溶解於 30 mL 1,4-二氧六環中，加入 6 mL 三級丁胺，封管 100°C 反應 1.5 小時。將反應液冷卻到室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 19d (420 mg, 產率：42.78%)。

【0246】第五步

2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-酚 19e

將化合物 19d (420 mg, 1.13 mmol) 溶解於 30 mL 甲醇中，加入對甲苯磺酸吡啶鹽 (28 mg, 111.4 μ mol)，攪拌反應 16 小時。將反應液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 19e (140 mg, 43.09%)。

【0247】第六步

(*S*)-*N*-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 19f

在氬氣氛下，將化合物 19e (50 mg, 0.174 mmol)、化合物 16c (54 mg, 0.209 mmol)、三二亞苄基丙酮二鈹 (8 mg, 0.009 mmol)、2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*I*-丙基-11'-聯苯 (10 mg, 0.019 mmol) 和碳酸銨 (114 mg, 0.350 mmol) 溶解於 4 mL 甲苯中，升溫至 95°C，攪拌反應 3 小時。反應液減壓濃縮，殘留物用管柱層析法以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 19f (54 mg, 產率：66.80%)。

【0248】 MS *m/z* (ESI): 465.2 [M+1]。

【0249】第七步

(*S*)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 19

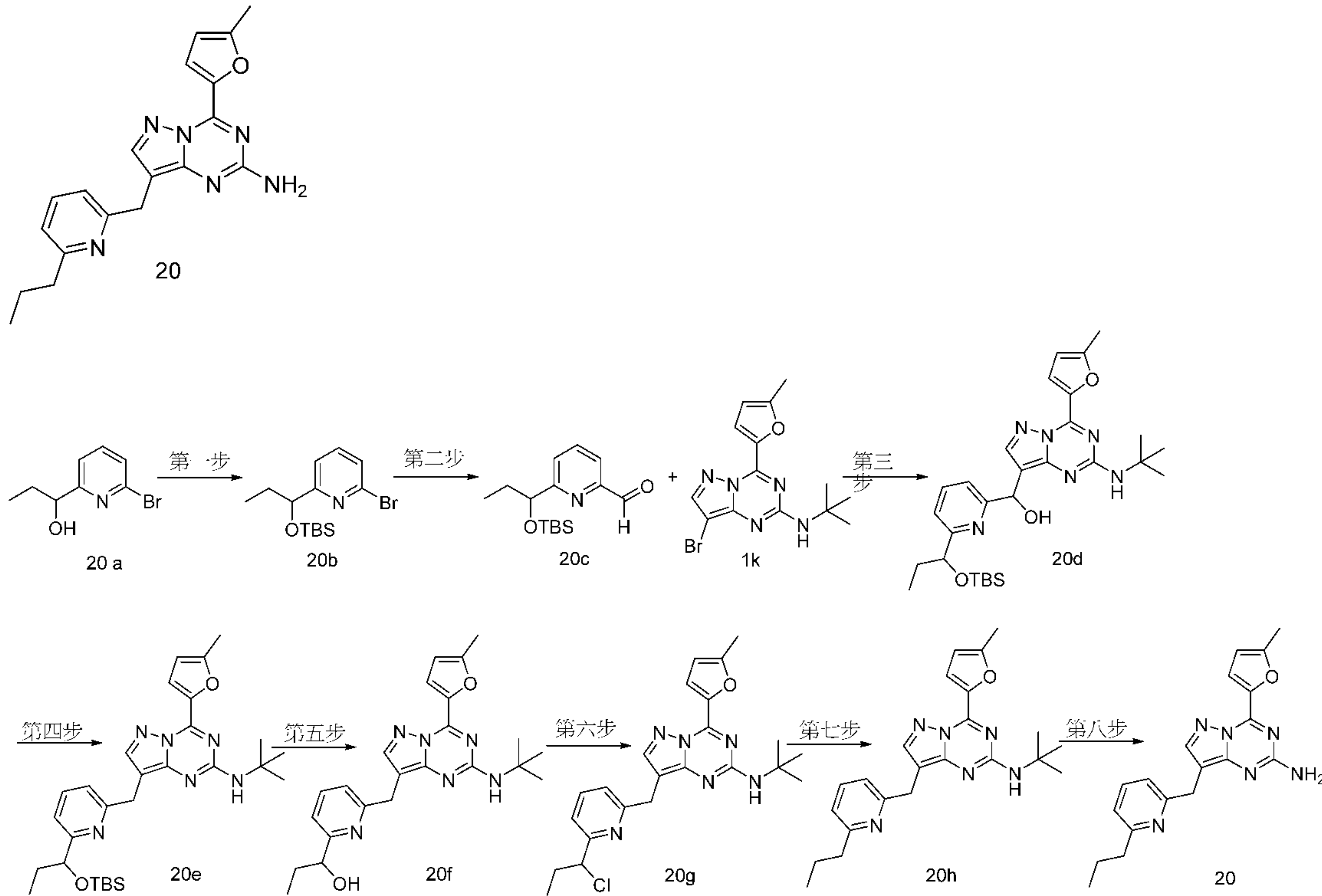
將化合物 19f (77 mg, 0.166 mmol) 溶解於 4 mL 三氟乙酸中，加熱至回流，攪拌 2 小時。冷卻至室溫，將反應液減壓濃縮，殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，加入乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 19 (53.4 mg，產率：78.88%)。

【0250】 MS m/z (ESI): 409.2 [M+1] 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.23-8.22 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.31 (*brs*, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.58-6.57 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H) 。

【0251】 實施例 20

4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-丙基吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 20



【0252】 第一步

2-溴-6-(1-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)吡啶 20b

將 1-(6-溴吡啶-2-基)丙基-1-醇 20a (760 mg, 3.52 mmol, 採用習知的方法

「*Tetrahedron Letters*, 2014, 55(41), 5591-5594」製備而得)溶於 20 mL 二氯甲烷中，加入三級丁基二甲基氯矽烷(795 mg, 5.27 mmol)和咪唑(359 mg, 5.27 mmol)，攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快

速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 20b (830 mg, 產率：71.44%)。

【0253】 第二步

6-(1-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)吡啶-2-甲醛 20c

將化合物 20b (830 mg, 2.51 mmol)溶於 10 mL 四氫呋喃中，冷卻到-78℃，滴加正丁基鋰 1.6 M (1.6 M, 1.73 mL)，攪拌反應 1 小時，再加入 *N,N*-二甲基甲醯胺(367 mg, 5.02 mmol, 387.13 uL)，反應繼續攪拌 1 小時。加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取三次(20 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 20c (480 mg, 產率：68.36%)。

【0254】 MS *m/z* (ESI): 280.2 [M+1]。

【0255】 第三步

(2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-8-基)(6-(1-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)吡啶-2-基)甲醇 20d

將化合物 1k (600 mg, 1.71 mmol)溶於 10 mL 四氫呋喃中，冷卻到-78℃，滴加正丁基鋰(1.6 M, 2.20 mL)，加畢繼續攪拌 30 分鐘，再加入化合物 20c (480 mg, 1.72 mmol)，反應在-78℃攪拌 30 分鐘。加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取三次(20 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 20d (300 mg, 產率：31.79%)。

【0256】 MS *m/z* (ESI): 551.3 [M+1]。

【0257】 第四步

N-(三級丁基)-8-((6-(1-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 20e

將化合物 20d (300 mg, 544.70 μmol)溶於二氯甲烷中，加入三氟乙酸(621 mg, 5.45 mmol, 414.00 μL)，再滴加入三乙基矽烷(633 mg, 5.44 mmol, 917.39 μL)，攪拌反應 24 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液後分液，水相用二氯甲烷萃取三次(20 mL $\times$ 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 20e (110 mg, 產率：37.76%)。

【0258】MS m/z (ESI): 535.3 [M+1]。

【0259】第五步

1-(6-((2-(三級丁胺基)-4-(5-甲基呋喃 2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)甲基)吡啶-2-基)丙基-1-醇 20f

將化合物 20e (110 mg, 205.70 μmol)加入 10 mL 四氫呋喃中，再加入正四丁基氟化銨(69 mg, 306.43 μmol)，攪拌反應 2 小時。加水，用乙酸乙酯萃取三次 (20 mL $\times$ 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題化合物 20f (72 mg)，產物不經純化，直接用於下一步反應。

【0260】MS m/z (ESI): 421.3 [M+1]。

【0261】第六步

N-(三級丁基)-8-(((6-(1-氯丙基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 20g

將粗品化合物 20f (170 mg, 404.27 μmol)溶解於 20 mL 二氯甲烷中，再加入氯化亞砷(96 mg, 806.93 μmol)，攪拌反應 2 小時。將反應液倒入冰水中，用二氯甲烷萃取三次(20 mL $\times$ 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題化合物 20g (170 mg)，產物不經純化，直接用於下一步反應。

【0262】MS m/z (ESI): 439.2 [M+1]。

第 93 頁，共 122 頁(發明說明書)

【0263】第七步

N-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-丙基吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 20h

將化合物 20g (170 mg, 387.29 μmol)溶解於 20 mL 甲醇中，再加入鈀碳加氫催化劑(濕)(82 mg, 38.53 μmol , 5% purity)，用氫氣置換三次，攪拌反應 1 小時。過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化得到標題化合物 20h (72 mg, 產率：45.96%)。

【0264】 MS *m/z* (ESI): 405.2 [M+1]。

【0265】第八步

4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-丙基吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 20

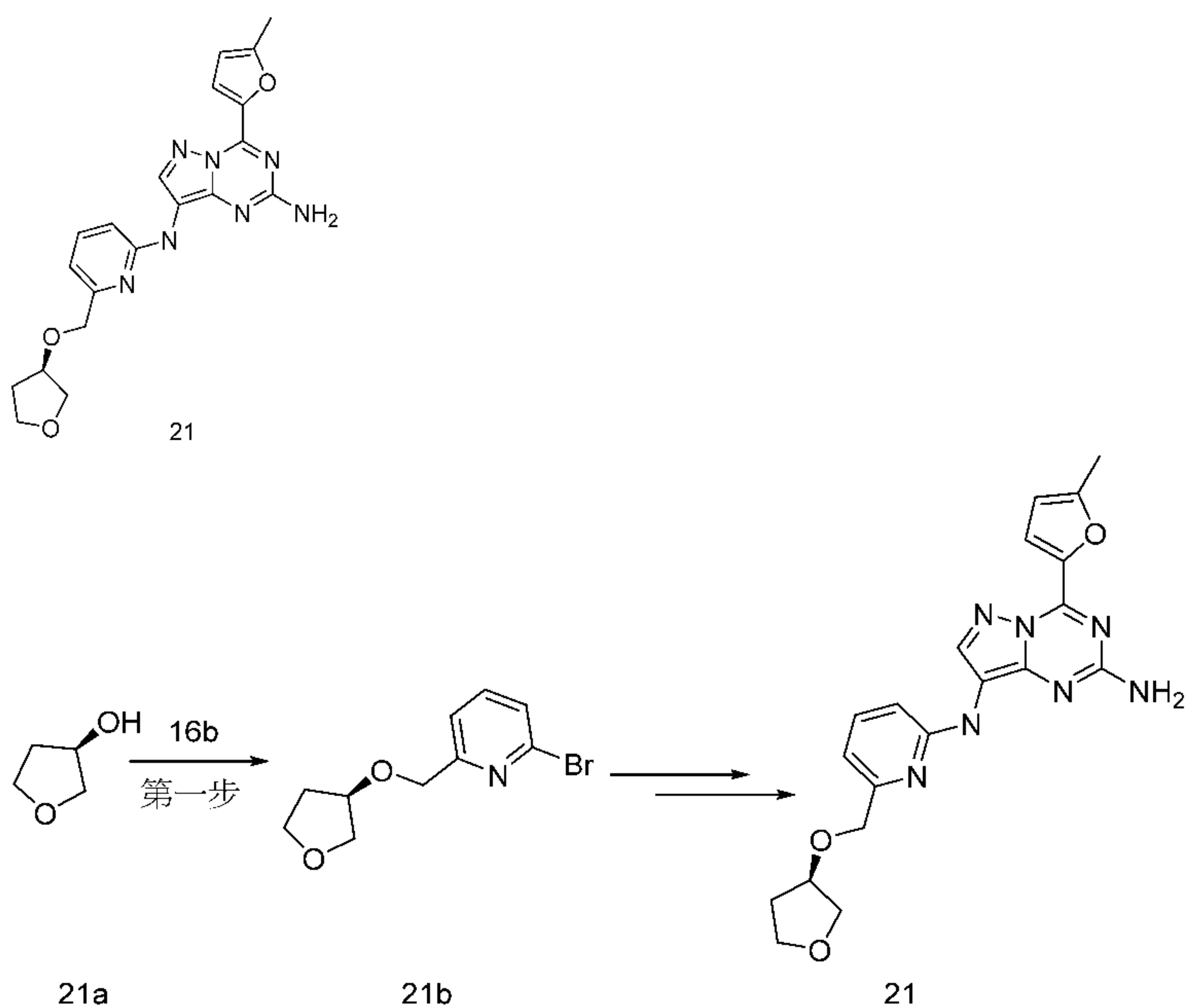
將化合物 20h (72 mg, 177.99 μmol)溶於 5 mL 三氟乙酸中，70°C 攪拌 16 小時。冷卻，減壓濃縮，殘餘物加水，用飽和碳酸氫鈉調 PH 大於 7，乙酸乙酯萃取三次(20 mL $\times$ 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化得到標題化合物 20 (41 mg, 產率：66.11%)。

【0266】 MS *m/z* (ESI): 349.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.19-8.20 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.22 (br, 2H), 7.04-7.05 (d, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.65-2.69 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.65-1.71 (m, 2H), 0.89-0.93 (t, 3H)。

【0267】實施例 21

(*R*)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-*N*⁸-(6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 21



【0268】 第一步

(S)-2-溴-6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶 21b

採用實施例 16 中化合物 16c 的合成路線，將第一步原料化合物 16a 替換為原料化合物(3R)-四氫呋喃-3-醇 21a，製得標題化合物 21b (3.87 g)。

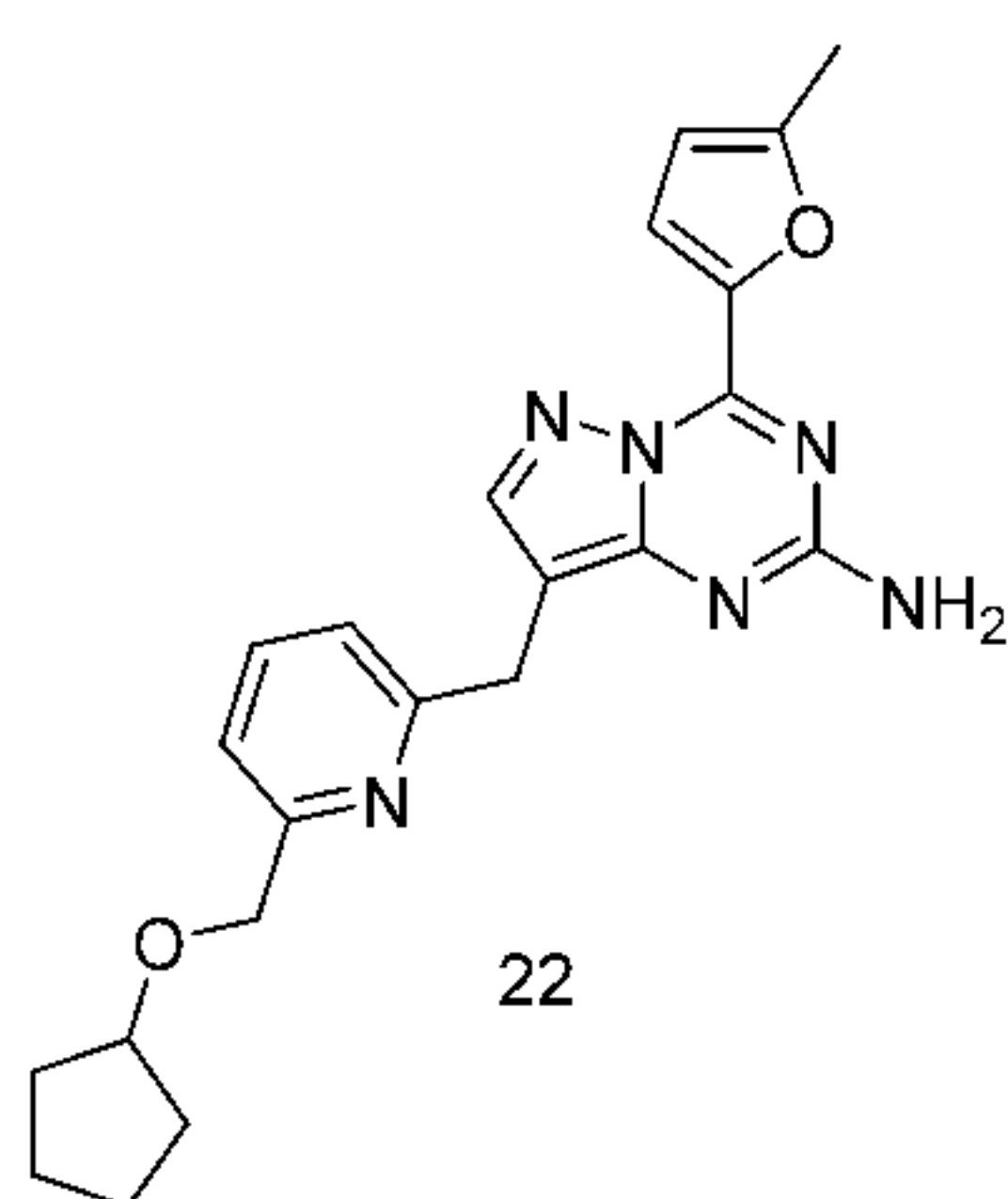
【0269】採用實施例 18 的合成路線，將第二步原料化合物 16c 替換為原料化合物 21b，製得標題化合物 21 (125 mg)。

【0270】MS *m/z* (ESI): 408.3 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.24-4.25 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H)。

【0271】 實施例 22

8-((6-((環戊基氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并
[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 22



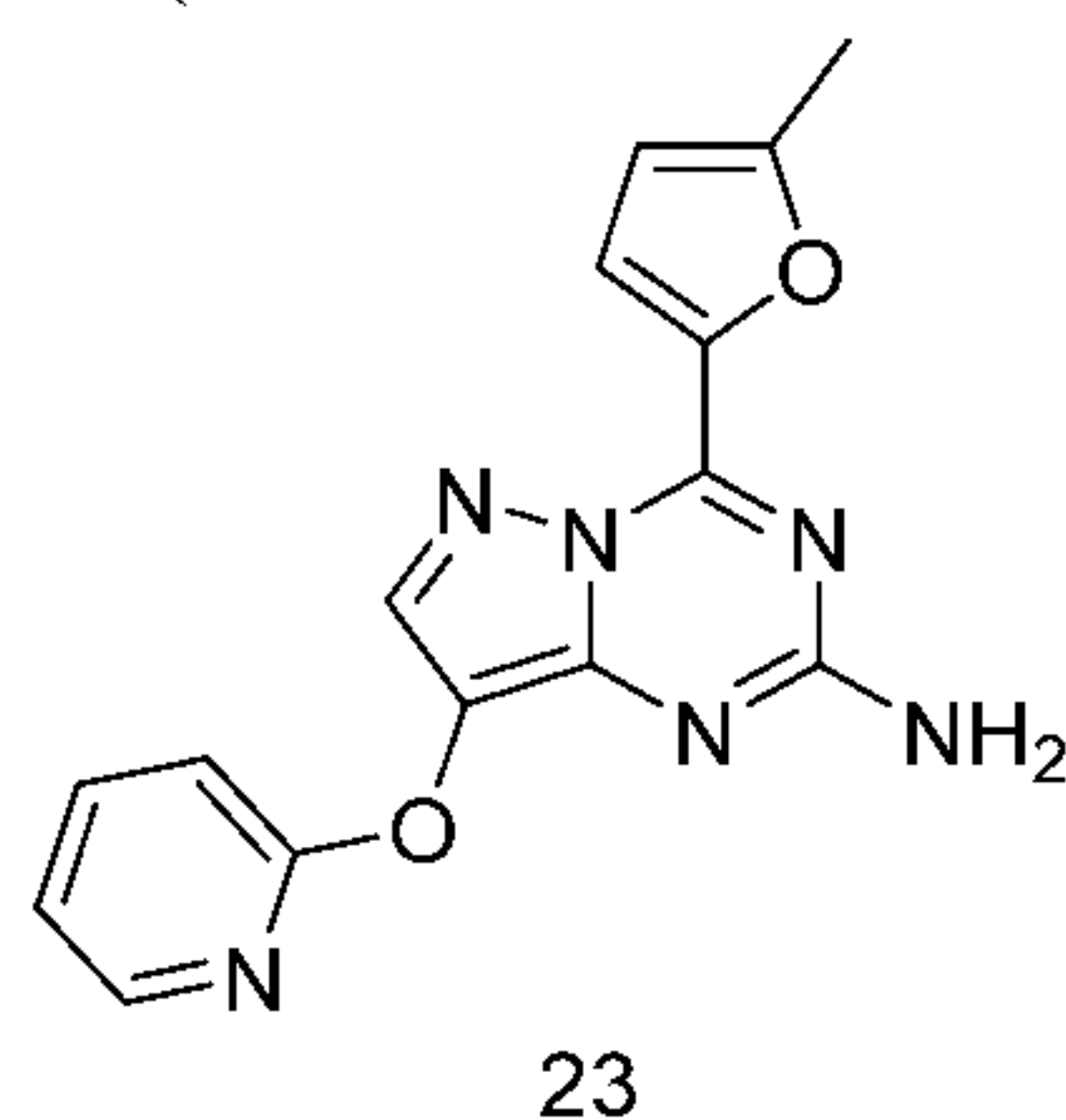
採用實施例 17 的合成路線，將原料環丙基甲醇替換成環戊醇，製得目標產物 22 (5 mg)。

【0272】 MS m/z (ESI): 405.0 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25-8.26 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.44-6.45 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.09-4.11 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.71-1.78 (m, 6H), 1.56-1.58 (m, 2H)。

【0273】 實施例 23

4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(吡啶-2-基氧基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 23



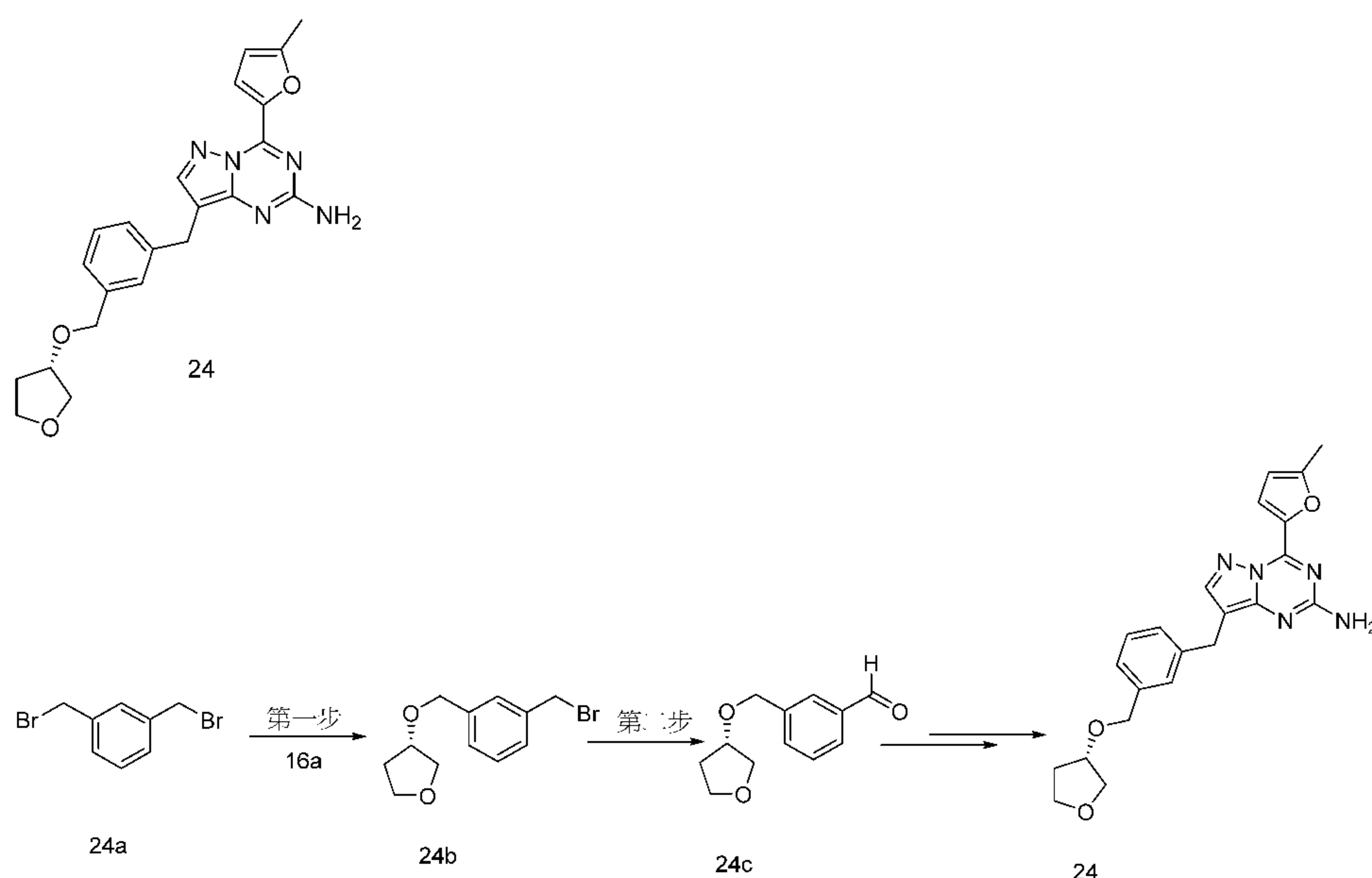
採用實施例 19 的合成路線，將第六步原料 16c 替換成 2-溴吡啶，製得目標產物 23 (5 mg)。

【0274】 MS m/z (ESI): 309.1 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32-8.33 (m, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 6.47-6.48 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【0275】 實施例 24

(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-(3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苄基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 24



【0276】 第一步

(S)-3-((3-(溴甲基)苄基)氧基)四氫呋喃 24b

將化合物 16a (8.41 g, 95.47 mmol, 7.65 mL) 溶於 300 mL 四氫呋喃中，加入鈉氫(4.00 g, 100.02 mmol, 60% purity)，室溫攪拌 1 小時。再加入 1,3-二(溴甲基)苯 24a (24 g, 90.92 mmol，阿達瑪斯試劑有限公司)，反應回流 16 小時。加入飽和氯化鈉溶液 100 mL 和 200 mL 乙酸乙酯，分液，水相用乙酸乙酯萃取三次(100 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 24b (13.75 g, 產率：55.77%)。

【0277】 第二步

(S)-3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯甲醛 24c

將化合物 24b (4.42 g, 16.30 mmol)，分子篩(2 g, 16.30 mmol)加入到 200 mL 乙腈中，加入 N-甲基-N-氧化嗎啡啉(3.82 g, 32.60 mmol)，反應 1 小時。過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌一次，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 24c (2.14 g, 產率：63.57%)。

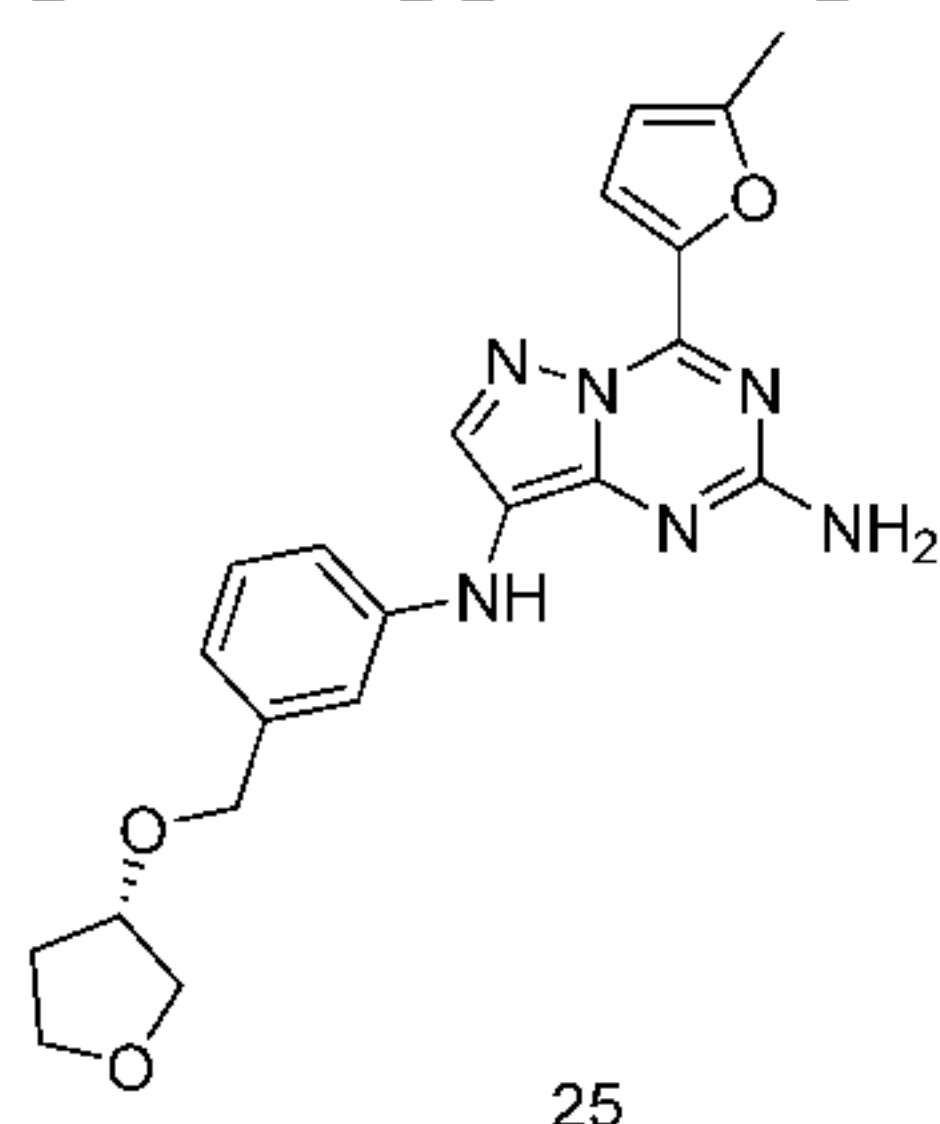
【0278】採用實施例 1 的合成路線，將第九步原料化合物 1d 替換為化合物 24c，製得標題產物 24 (15 mg)。

【0279】MS m/z (ESI): 406.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37-8.39 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 6.39-6.40 (m, 1H), 5.35-5.36 (m, 2H), 4.51-4.53 (m, 2H), 4.23-4.25 (m, 1H), 3.84-4.02 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.05-2.07 (m, 2H)。

【0280】實施例 25

(*S*)-4-(5-甲基呋喃-2-基)- N^8 -(3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 25



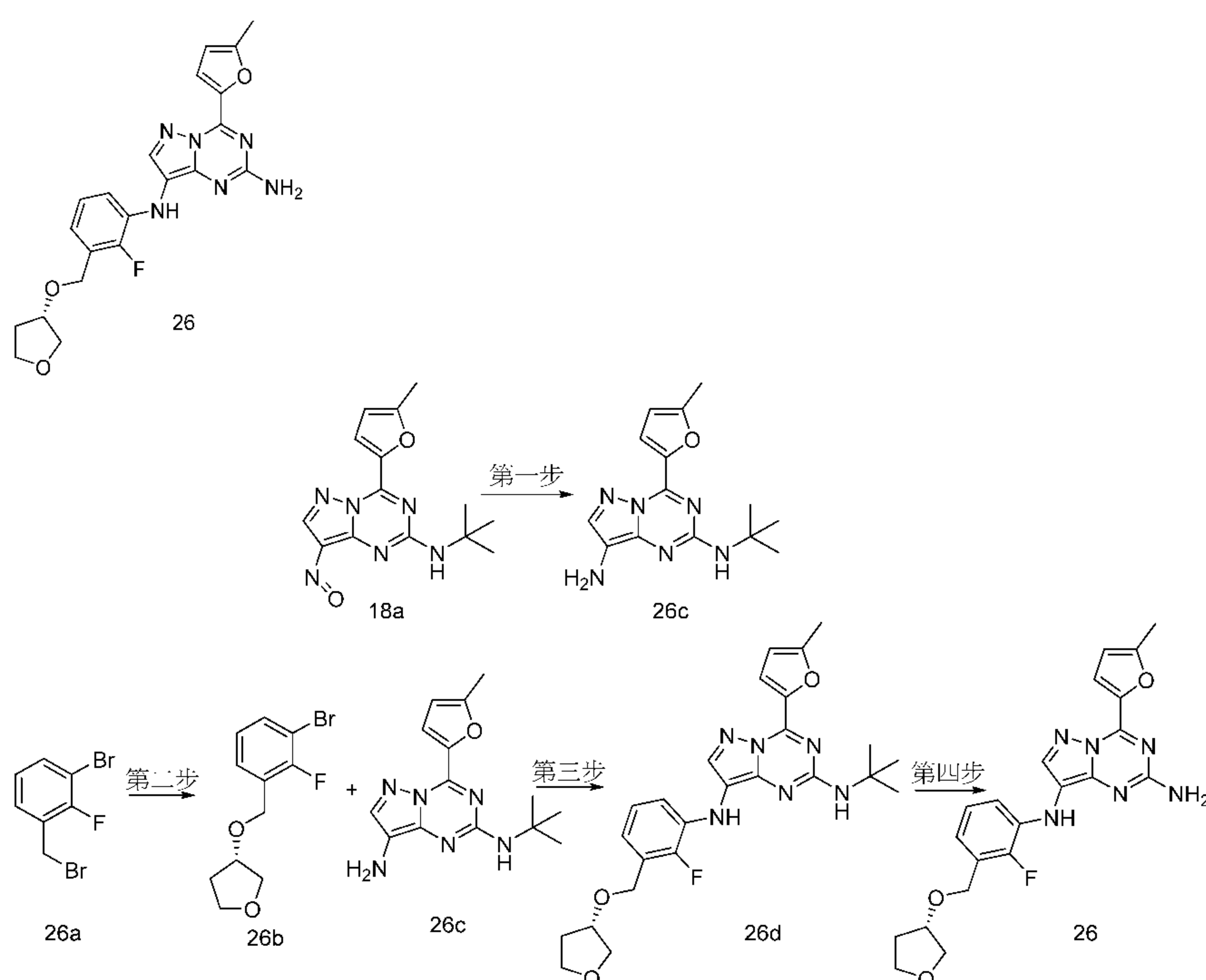
採用實施例 21 的合成路線，將第一步原料化合物 16b 和化合物 21a 分別替換為化合物 1-溴-3-溴甲基苯(韶遠科技(上海)有限公司)和化合物 16a，得到標題化合物 25 (10 mg, 產率：5.2%)。

【0281】MS m/z (ESI): 407.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.23 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.24 (brs, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.56 (brs, 2H), 6.47-6.53 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.60-3.71 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.89 (brs, 2H)。

【0282】實施例 26

(*S*)- N^8 -(2-氟-3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 26



【0283】 第一步

*N*²-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2,8-二胺 26c

將化合物 18a (950 mg, 3.16 mmol) 溶於 20 mL 乙醇和 10 mL 水中，加熱至 70℃，分別加入氯化銨(1.38 g, 25.32 mmol)和鐵粉(884 mg, 15.83 mmol)。保溫攪拌 1 小時，矽藻土過濾，乙酸乙酯洗滌(50 mL×3)，濾液減壓濃縮，再加入飽和碳酸氫鈉溶液中中和，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL)，硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 26c (780 mg，產率：86.11%)。

【0284】 第二步

(*S*)-3-((3-溴-2-氟苄基)氧基)四氫呋喃 26b

將化合物 16a (658 mg, 7.47 mmol) 溶於 20 mL *N,N* 二甲基甲醯胺中，加入鈉氫(299 mg, 7.48 mmol, 60% purity)，反應 1 小時。再加入 1-溴-3-(溴甲基)-2-氟苄 26a (1.00 g, 3.73 mmol，採用專利申請「US2012172448A1」公開的方法製備而得)，反應繼續 17 小時。加水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併

有機相，用水洗(20 mL×2)，飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 26b (950 mg, 產率：92.51%)。

【0285】第三步

(S)-*N*²-(三級丁基)-*N*⁸-(2-氟-3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 26d

在氬氣氛下，依次將化合物 26b (500 mg, 1.82 mmol)，化合物 26c (496 mg, 1.73 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈾(159 mg, 173.63 μmol)，4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(200 mg, 345.65 μmol)和三級丁醇鈉(167 mg, 1.74 mmol)加入到 50 mL 甲苯中，100°C 攪拌 17 小時。冷卻，矽藻土過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 26d (200 mg, 產率：24.04%)。

【0286】MS *m/z* (ESI): 481.3 [M+1]。

【0287】第四步

(S)-*N*⁸-(2-氟-3-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)苯基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 26

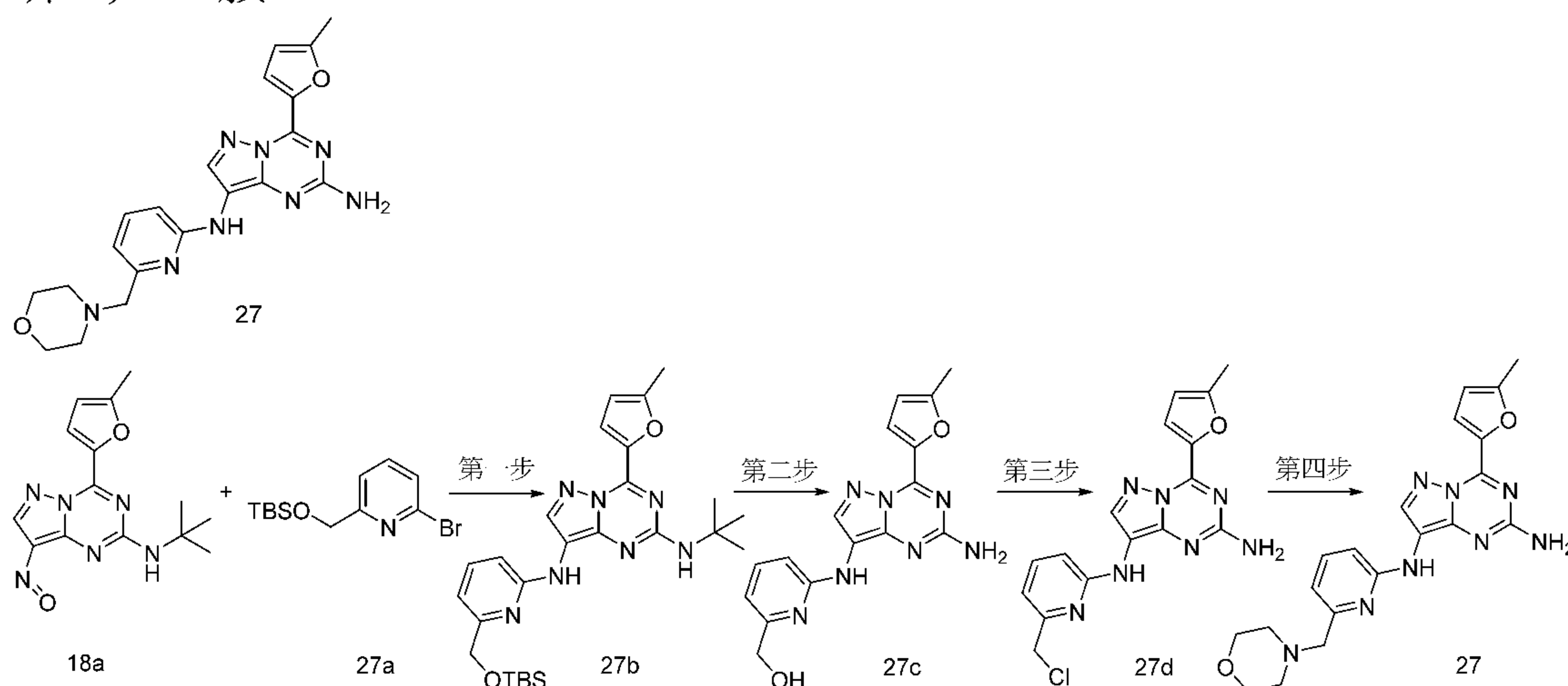
將化合物 26d (200 mg, 416.20 μmol)溶解於 5 mL 三氟乙酸中，加熱至 70°C 反應 7 小時。冷卻至室溫，將反應液減壓濃縮，殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，加入二氯甲烷(100 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化，得到標題化合物 26 (45 mg, 產率：25.47%)。

【0288】MS *m/z* (ESI): 425.1 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.33-8.34 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.71-6.91 (m, 1H), 6.69-6.72 (m, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 6.49-6.50 (m, 1H), 4.59-4.61 (m, 2H), 4.31-4.32 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H)。

【0289】實施例 27

4-(5-甲基呋喃-2-基)- N^8 -(6-(嗎啡啉基甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2,8-二胺 27



【0290】第一步

N^2 -(三級丁基)- N^8 -(6-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2,8-二胺 27b

將 2-溴-6-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶 27a (2.013 g, 6.66 mmol) 溶於 10 mL 四氫呋喃中，冷卻到 -78°C ，滴加入正丁基鋰(1.6 M, 4.17 mL)，加畢， -78°C 反應 30 分鐘，將上述反應液加入到已經預冷至 -78°C 的化合物 18a (1.00 g, 3.33 mmol) 30 mL 四氫呋喃溶液中， -78°C 反應 1 小時。加入飽和氯化銨水溶液，分液，水相用乙酸乙酯萃取三次(50 mL $\times$ 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 27b (300 mg, 產率：8.87%)。

【0291】第二步

(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)胺基)吡啶-2-基)甲醇 27c

將化合物 27b (300 mg, 590.90 μmol)溶於 10 mL 三氟乙酸中，70°C 攪拌 16 小時。溶劑減壓濃縮，殘餘物中加水，用飽和碳酸氫鈉調節 PH 大於 7，用二氯甲烷萃取三次(20 mL $\times$ 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，濾液減壓濃縮，得粗品標題化合物 27c (199 mg)，產物不經純化，直接用於下一步反應。

【0292】 第三步

*N*⁸-(6-(氯甲基)吡啶-2-基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2,8-二胺 27d

將化合物 27c (199 mg, 589.92 μmol)溶於 10 mL 二氯甲烷中，加入氯化亞砷 (140 mg, 1.18 mmol)，攪拌 1 小時。加入碳酸氫鈉水溶液並調節 pH 大於 7，分液，水相用二氯甲烷萃取三次(20 mL $\times$ 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 27d (120 mg, 57.17%)。

【0293】 MS *m/z* (ESI): 356.1 [M+1]。

【0294】 第四步

4-(5-甲基呋喃-2-基)-*N*⁸-(6-(嗎啡啉基甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2,8-二胺 27

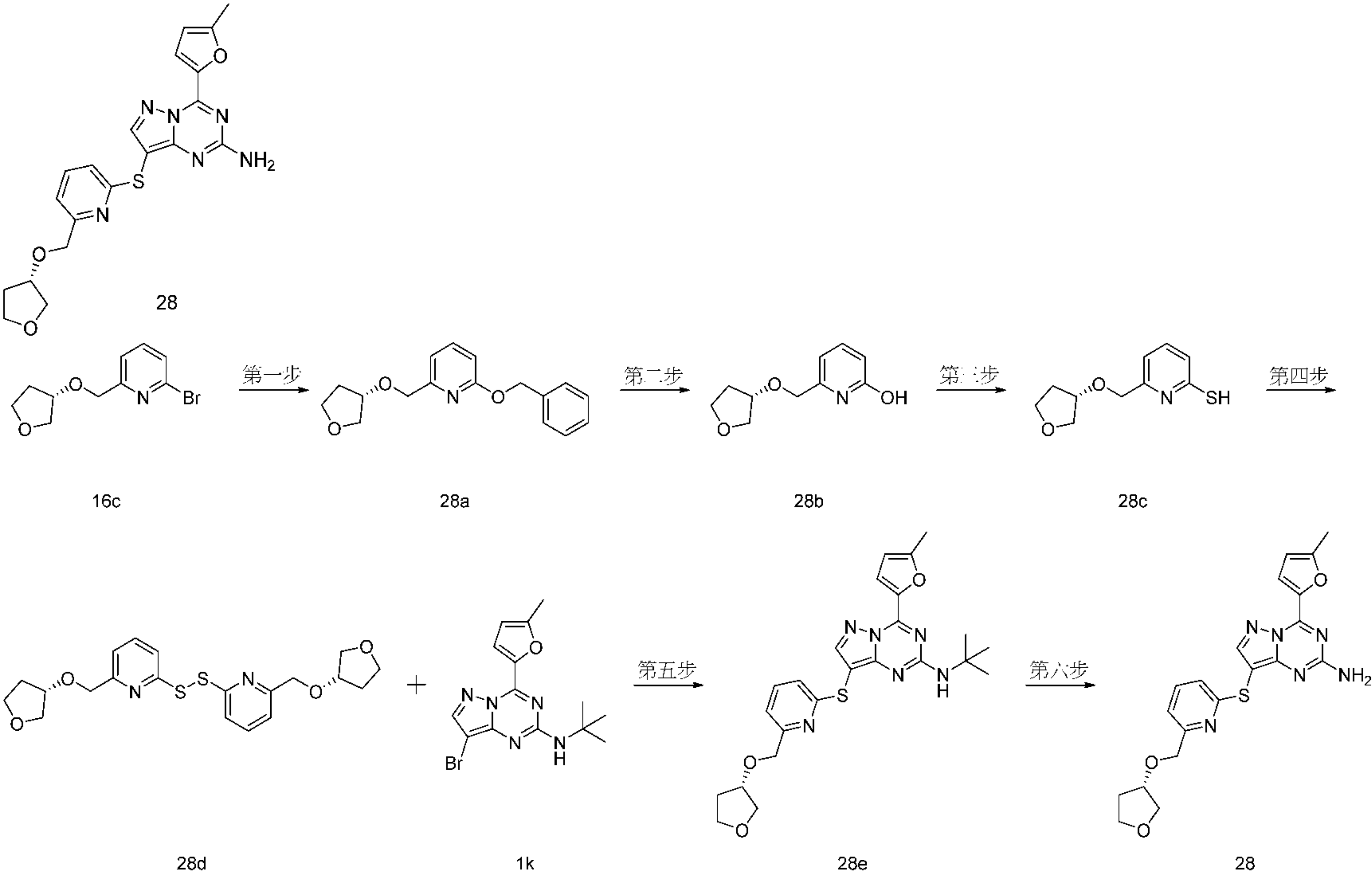
將化合物 27d (30 mg, 84.3215 μmol)和嗎啡啉(73 mg, 837.92 μmol)加入 10 mL 四氫呋喃中，70°C 攪拌 16 小時。冷卻，減壓濃縮，殘餘物用管柱層析法以展開劑體系 A 純化，得到粗品，粗品用溶析液體系 B 洗滌二次，得到標題化合物 27 (21 mg, 產率：61.27%)。

【0295】 MS *m/z* (ESI): 407.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.30-8.31 (m, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.17 (brs, 2H), 6.64(d, 1H), 6.56-6.57 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.42-2.43 (m, 4H) 。

【0296】實施例 28

(*S*)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 28



【0297】第一步

(*S*)-2-(苄氧基)-6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶 28a

將化合物 16c (7.00 g, 27.12 mmol)，苯甲醇(3.52 g, 32.55 mmol)溶解於 200mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入氫化鈉(1.62 g, 40.67 mmol, 60% purity)，加熱到 90℃攪拌 17 小時。將反應液冷卻至室溫，加入 500 mL 水，用乙酸乙酯(250 mL×3)萃取，合併有機相，依次用水(250 mL)、飽和氯化鈉溶液(250 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 28a (7.32 g, 產率：94.59%)。

【0298】第二步

(S)-6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-酚 28b

將化合物 28a (7.32 g, 25.65 mmol)溶解於 500 mL 甲醇，加入 10%鈀碳(1.36 g, 12.82 mmol, 含水 50%)，在氫氣氣氛下攪拌 4 小時。將反應液過濾，濾液濃縮得到標題化合物 28b (4.8 g, 產率：95.84%)。

【0299】第三步

(S)-6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-硫酚 28c

在氫氣氣氛下，將化合物 28b (1.37 g, 7.01 mmol)，1,3,2,4-二硫,2,4-雙(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫化物(1.72 g, 4.25 mmol)加入到 50 mL 甲苯中，加熱到 115 °C 反應 16 小時。將反應液冷卻到室溫，旋乾，用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 A 純化後，再加入 20 mL 3M 氫氧化鈉水溶液，用甲基三級丁基醚(50 mL×3)萃取，水相用檸檬酸調節至 pH 小於 7，再用二氯甲烷(100 mL×4)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到標題化合物 28c (580mg, 產率：39.11%)。

【0300】第四步

1,2-雙(6-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)二硫醚 28d

將氫氧化鈉(126 mg, 3.15 mmol)溶解於 5 mL 水中，把所得溶液加入到化合物 28c (580 mg, 2.74 mmol)中，攪拌 0.5 小時。再加入鐵氰化鉀(1.04 g, 3.15 mmol)的 10 mL 水溶液，攪拌 16 小時。將反應液過濾，濾餅用水徹底洗淨，真空乾燥得標題化合物 28d (385mg, 產率：33.35%)。

【0301】第五步

(S)-N-(三級丁基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)吡啶并[1,5-a][1,3,5]三吡啶-2-胺 28e

將化合物 1k (217 mg, 619.2 μmol)溶解於 20 mL 四氫呋喃中，冷卻到-78°C，滴加入 0.78 mL 的 1.6 M 正丁基鋰，反應 0.5 小時，再加入化合物 28d 的 10

mL 四氫呋喃溶液，反應 1 小時。在反應液中加入 30 mL 飽和氯化銨水溶液後升溫到室溫，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 28e (120mg, 產率：40.29%)。

【0302】第六步

(S)-4-(5-甲基呋喃-2-基)-8-((6-(((四氫呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 28

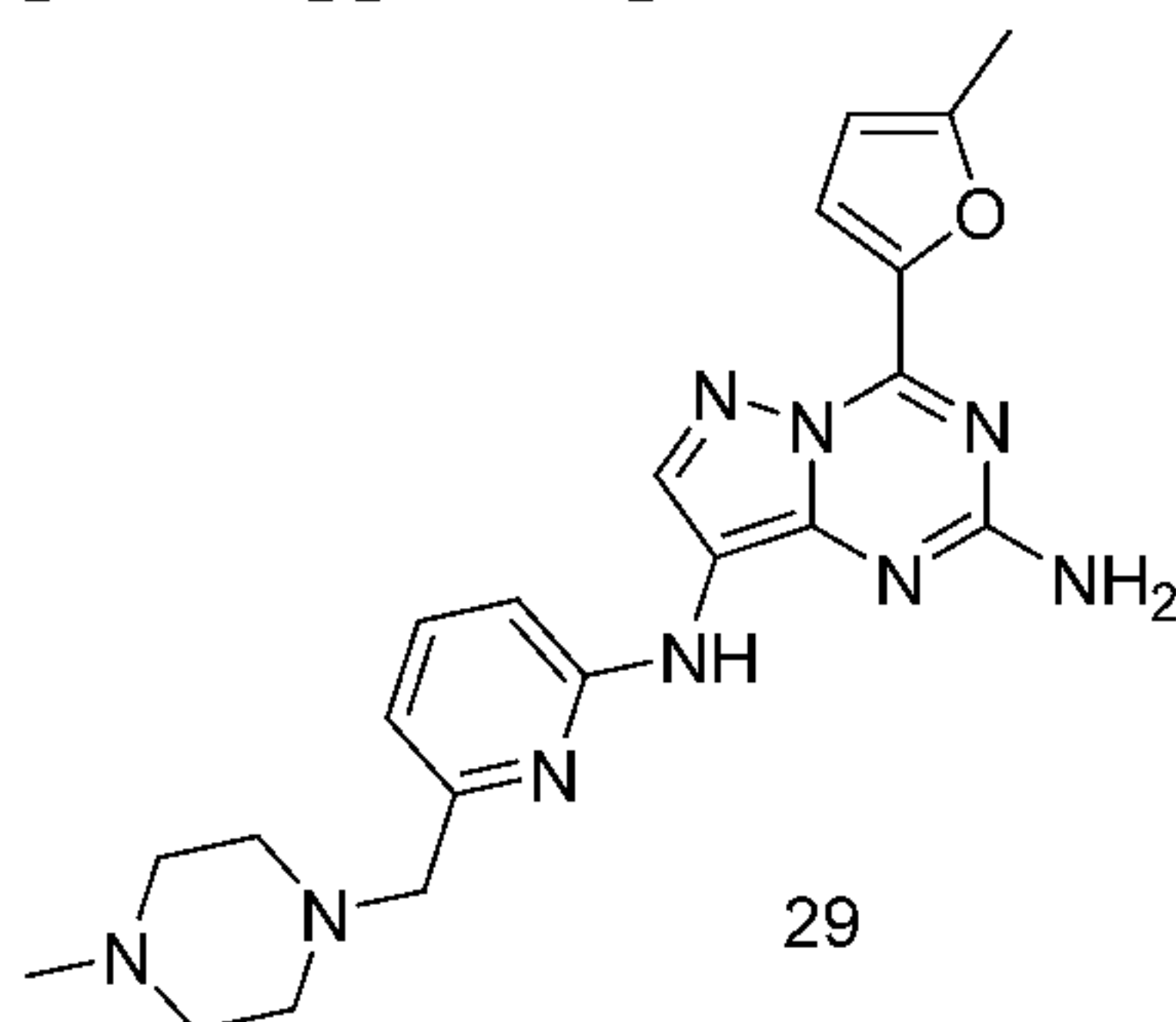
將化合物 28e (120 mg, 249.6 μ mol)溶解於 5 mL 三氟乙酸中，加熱到 70°C 反應過夜。冷卻至室溫，將反應液減壓濃縮，殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，加入二氯甲烷(30 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 A 純化，得到標題化合物 28 (43 mg, 產率：40.57%)。

【0303】MS *m/z* (ESI): 425.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.58-6.59 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.24-4.25 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.66-3.69 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H)。

【0304】實施例 29

4-(5-甲基呋喃-2-基)-N⁸-(6-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 29



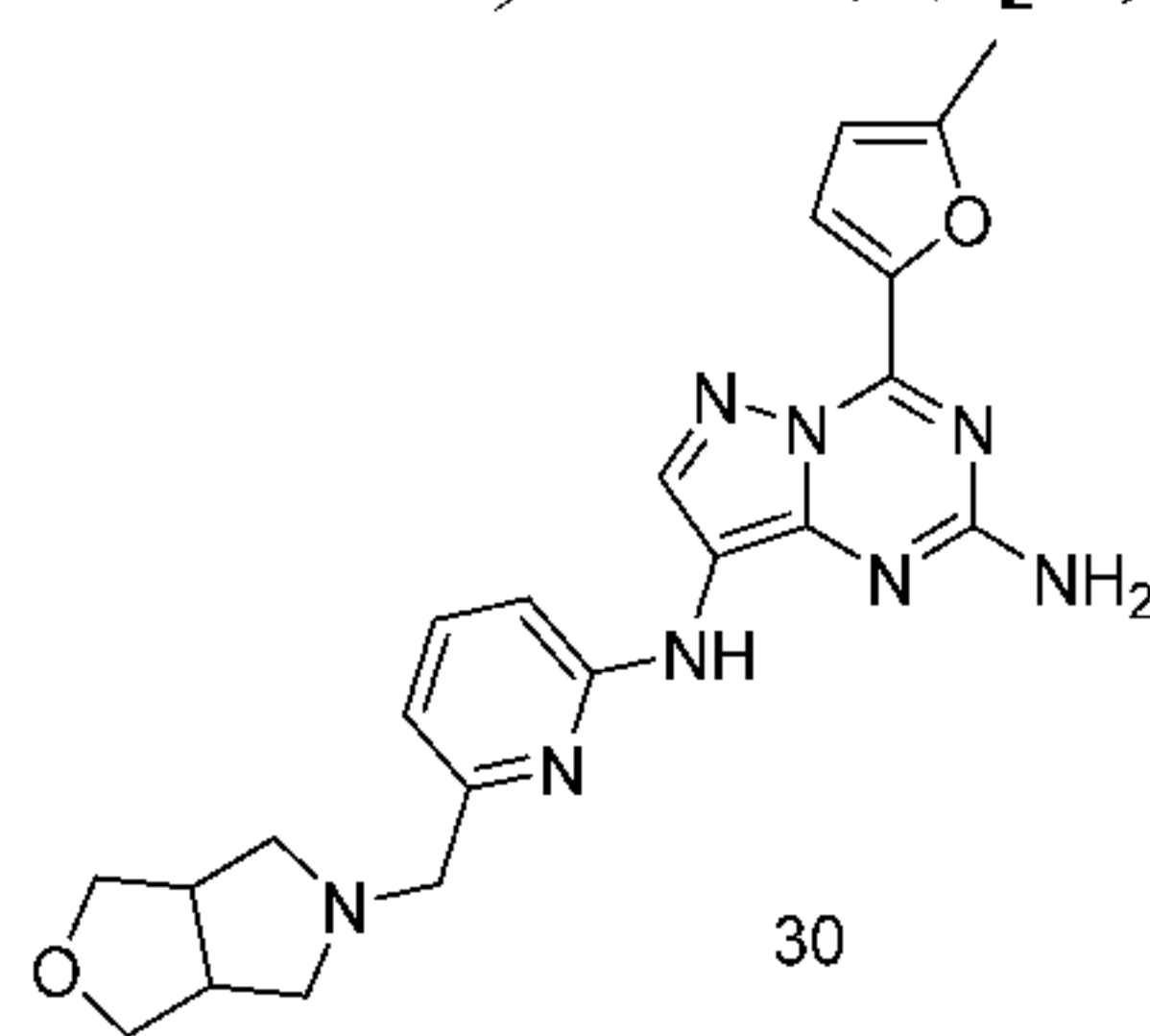
採用實施例 27 的合成路線，將第四步原料化合物嗎啡啉替換為化合物 *N*-甲基哌啶，製得標題產物 29 (5 mg, 產率：14.13%)。

【0305】MS *m/z* (ESI): 420.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27-8.31 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.45-6.47 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.47-2.70 (m, 8H), 2.29 (s, 3H)。

【0306】實施例 30

4-(5-甲基呋喃-2-基)-*N*⁸-(6-(((四氫-1*H*-呋喃並[3,4-*c*]吡咯-5(3*H*)-基)甲基)吡啶-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 30



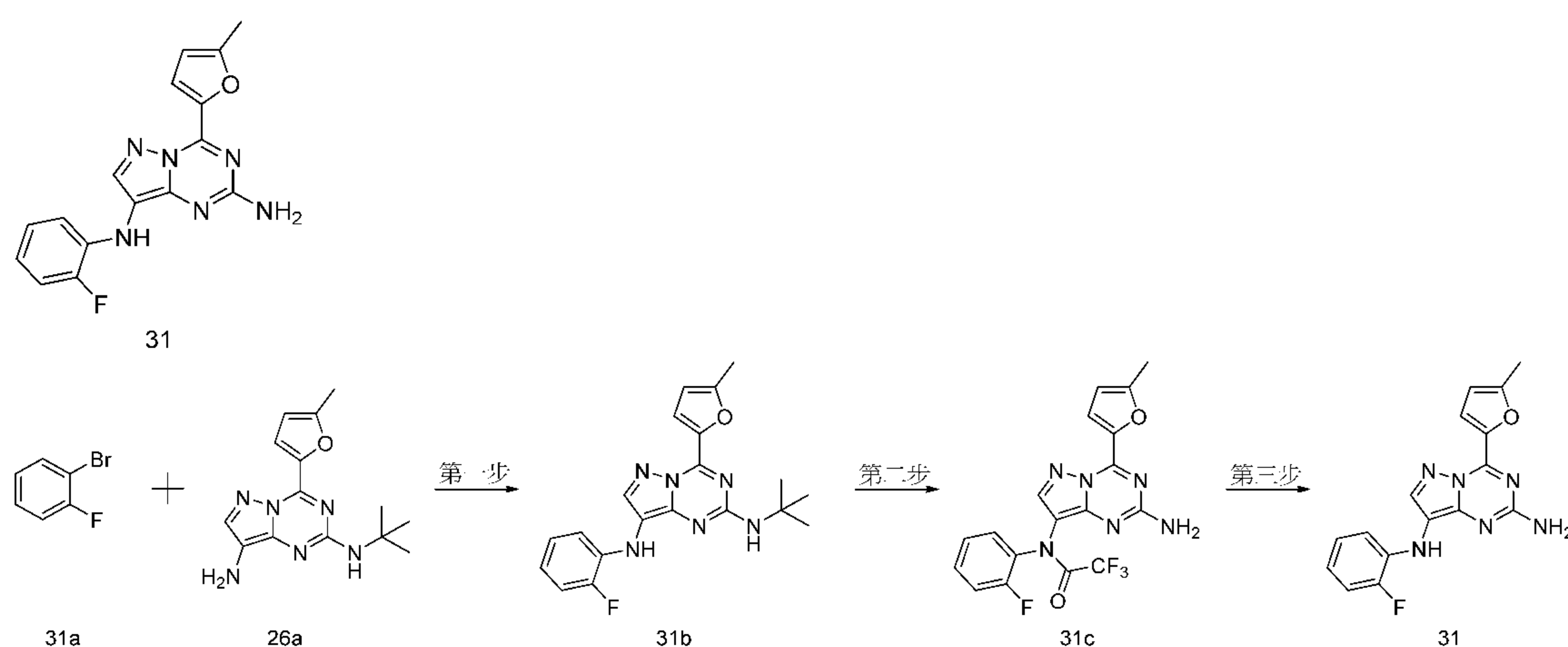
採用實施例 27 的合成路線，將第四步原料化合物嗎啡啉替換為化合物六氫-1*H*-呋喃並[3,4-*c*]吡咯，製得標題產物 30 (18 mg, 產率：29.61%)。

【0307】MS *m/z* (ESI): 433.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.18 (*brs*, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.56-6.57 (m, 1H), 6.41-6.43 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 3H), 3.24-3.25 (m, 1H), 2.70-2.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.41 (m, 2H), 1.23-1.24 (m, 1H), 0.81-0.82 (m, 1H)。

【0308】實施例 31

*N*⁸-(2-氟苯基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 31



【0309】 第一步

*N*²-(三級丁基)-*N*⁸-(2-氟苯基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2,8-二胺 31b

在氬氣氣氛下，將 2-氟溴苯(160 mg, 914.2 μmol)，化合物 26a (250 mg, 873.1 μmol)，三級丁醇鈉(84 mg, 874.0 μmol)，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(101 mg, 174.5 μmol)和三(二亞苺基丙酮)二鈣(80 mg, 87.36 μmol)加入到 15 mL 甲苯中，加熱到 95°C 反應 16 小時。冷卻到室溫後減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 31b (226 mg, 產率：68.04%)。

【0310】 第二步

N-(2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-8-基)-2,2,2-三氟-*N*-(2-氟苯基)乙醯胺 31c

將化合物 31b (220 mg, 578.31 μmol)溶解於 10 mL 三氟乙酸中，加熱到 70 °C 反應 16 小時。將反應液冷卻到室溫，減壓濃縮，殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液調節至 pH 大於 7，加入二氯甲烷(30 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 31c (75mg, 產率：30.85%)。

【0311】 第三步

*N*⁸-(2-氟苯基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2,8-二胺 31

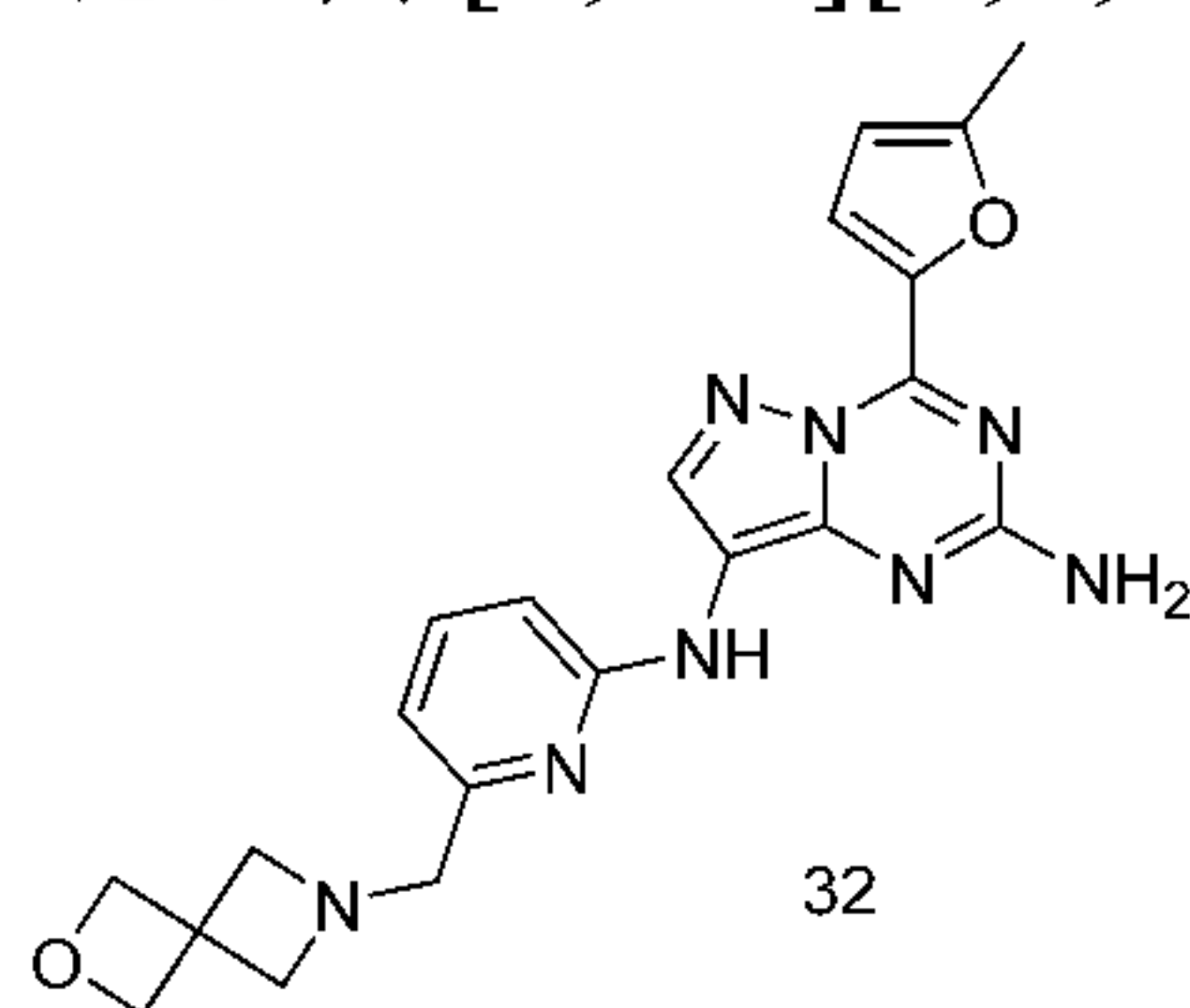
將化合物 31c (75 mg, 178.4 μmol) 加入到 10 mL 甲醇中，加入碳酸鉀(200 mg, 1.45 mmol)，加熱到 50℃ 反應 2 小時。將反應液冷卻到室溫，減壓濃縮，加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷，分液，水相用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化得到標題化合物 31 (30 mg, 產率: 51.84%)。

【0312】MS *m/z* (ESI): 325.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.56-6.57 (m, 2H), 6.45-6.47 (m, 1H), 2.48 (s, 3H)。

【0313】實施例 32

*N*⁸-(6-((2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2,8-二胺 32

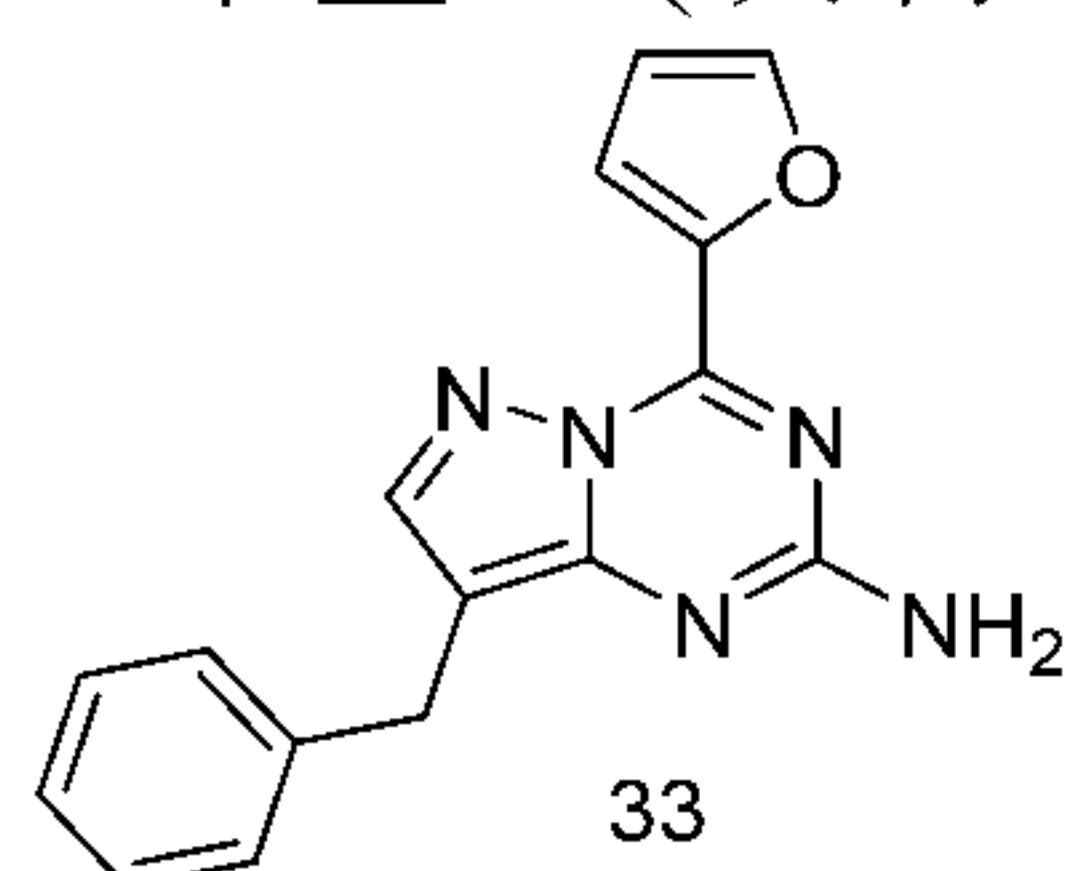


採用實施例 27 的合成路線，將第四步原料化合物嗎啡啉替換為化合物 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷半乙二酸鹽(南京藥石科技股份有限公司)，製得標題產物 32 (43 mg)。

【0314】MS *m/z* (ESI): 419.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30-8.31 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.41-7.45 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.46-6.50 (m, 2H), 4.72 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 2.49 (s, 3H)。

【0315】實施例 33

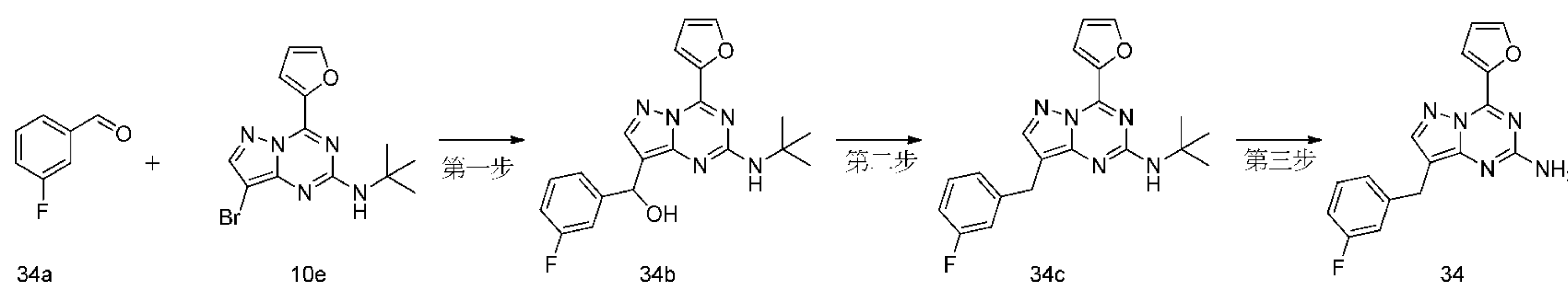
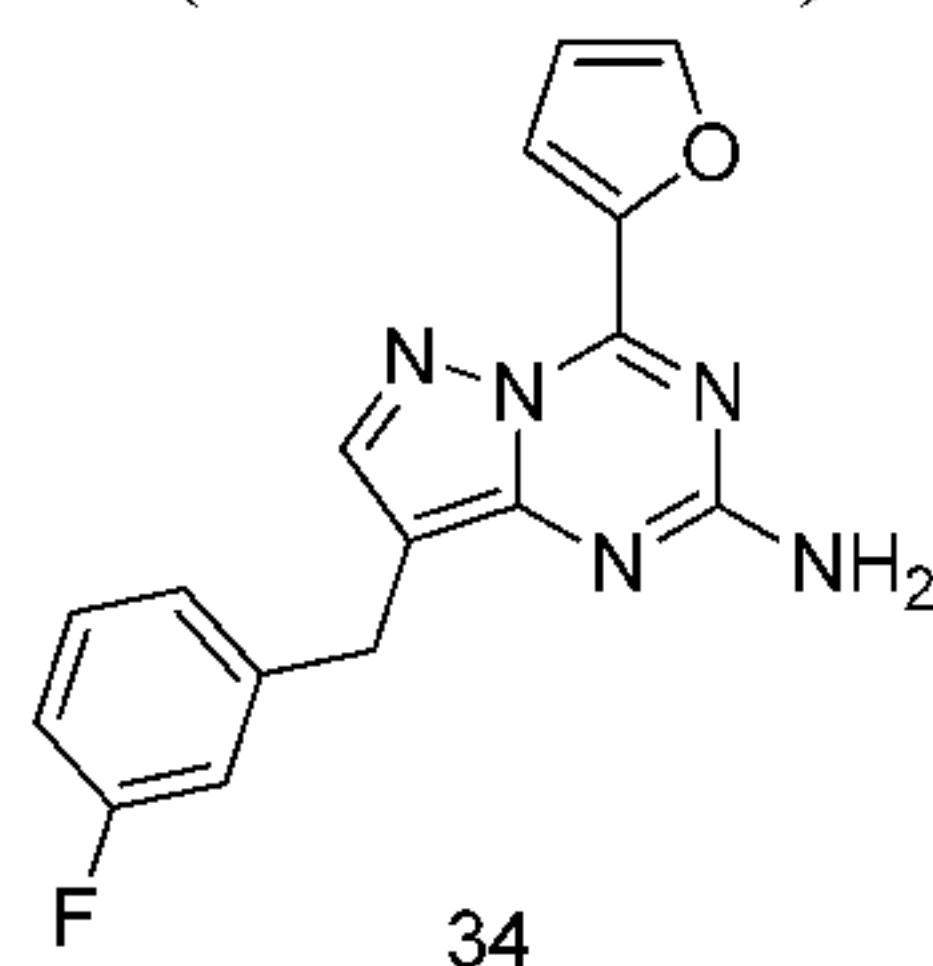
8-苄基-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 33

採用實施例 10 的合成路線，將第五步原料化合物 4a 替換為化合物苯甲醛，製得標題產物 33 (82 mg, 產率：69.85%)。

【0316】MS *m/z* (ESI): 292.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.24-8.25 (m, 1H), 8.17-8.18 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 7.23-7.24 (m, 4H), 7.15-7.17 (m, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 3.87 (s, 2H)。

【0317】實施例 34

8-(3-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-2-胺 34

【0318】第一步

(2-(三級丁胺基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)(3-氟苯基)甲醇 34b

將化合物 10e (600 mg, 1.78 mmol) 溶解於 50 mL 四氫呋喃中，冷卻到 -78°C，滴加入正丁基鋰(1.6 M, 2.2 mL)，反應 30 分鐘。再加入化合物 3-氟苯甲醛

34a (332 mg, 2.67 mmol)，反應 30 分鐘。加入 30 mL 飽和氯化銨水溶液，升溫到室溫，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 34b (210 mg, 產率：30.85%)。

【0319】第二步

N-(三級丁基)-8-(3-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 34c
將化合物 34b (210 mg, 550 μmol)溶解於 10 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸 (1.25 g, 10.96 mmol)，再滴加入三乙基矽烷(1.28 g, 11.01 mmol)，攪拌反應 16 小時，加入 20 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液，分液。水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 34c (160 mg, 產率：79.53%)。

【0320】第三步

8-(3-氟苄基)-4-(呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡啶-2-胺 34
將化合物 34c (160 mg, 437 μmol)溶解於 5 mL 三氟乙酸中，加熱至 70°C 反應 16 小時，減壓濃縮反應液，殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 大於 7，加入二氯甲烷(30 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用薄層層析法以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 34 (10 mg, 產率：7.38%)。

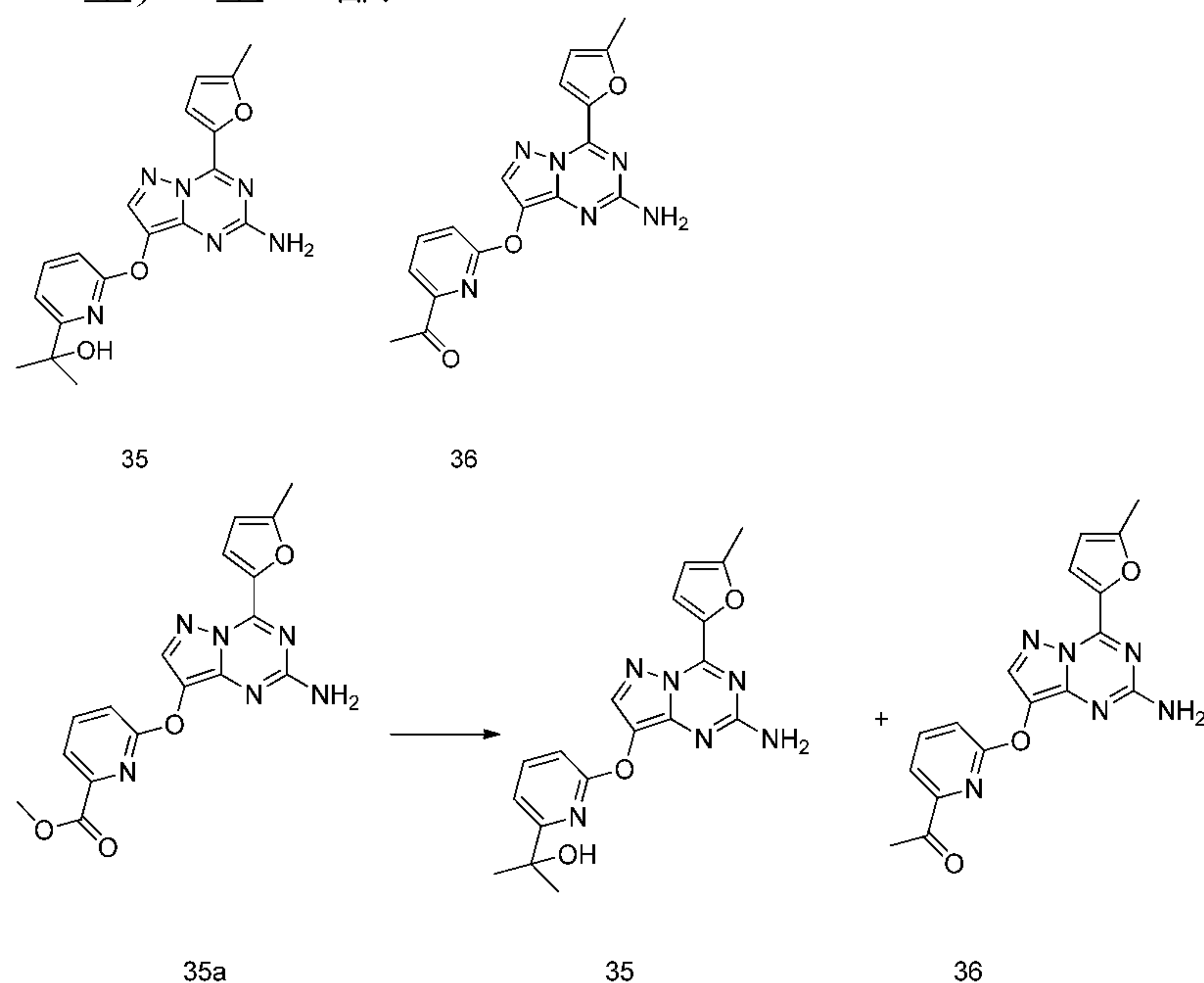
【0321】MS *m/z* (ESI): 309.9 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 3.97 (s, 2H)。

【0322】實施例 35

2-(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)氧基)吡啶-2-基)丙基-2-醇 35

1-(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)氧基)吡啶-2-基)乙基-1-酮 36



採用實施例 19 的合成方法，將第六步原料 16c 替換成 6-溴吡啶甲酸甲酯，得到化合物 6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)氧基)吡啶甲酸甲酯 35a (60 mg，產率：93.49%)。

將化合物 35a (60 mg, 163.7 μmol)溶解於 10 mL 四氫呋喃中，加入甲基溴化鎂(3 M, 0.28 mL)，攪拌反應 30 分鐘，再補加入甲基溴化鎂(3 M, 0.28 mL)，攪拌反應 30 分鐘。加入 10 mL 飽和氯化銨水溶液，分液，水相用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用製備板以體系 A 純化，得到標題化合物 35 (16 mg)和化合物 36 (20 mg)。

【0323】化合物 35

MS m/z (ESI): 367.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20-8.21 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

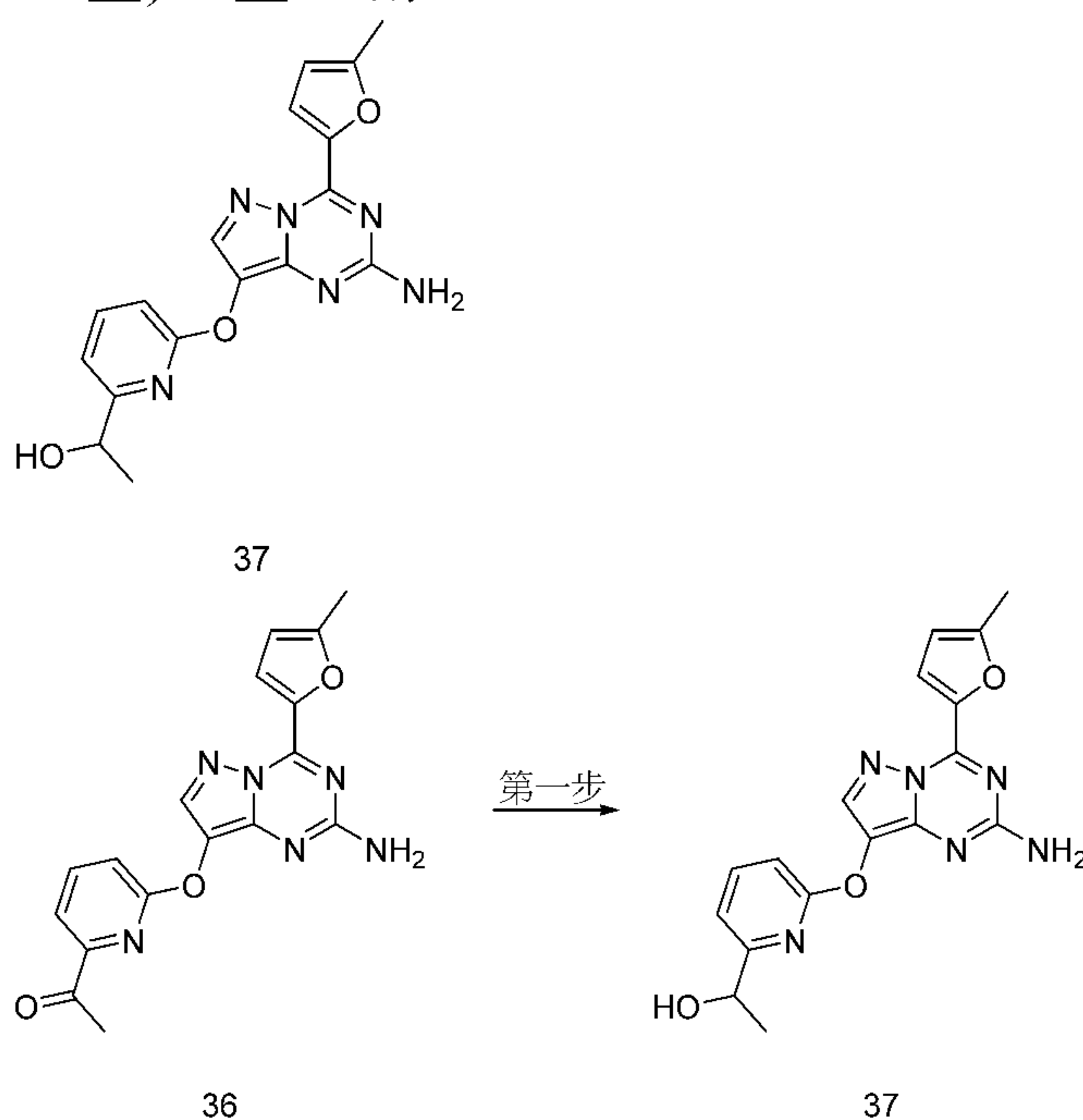
【0324】化合物 36

MS m/z (ESI): 351.1 $[\text{M}+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.26-7.28 (m, 3H), 6.52 (d, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

【0325】實施例 37

1-(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)氧基)吡啶-2-基)乙基-1-醇 37



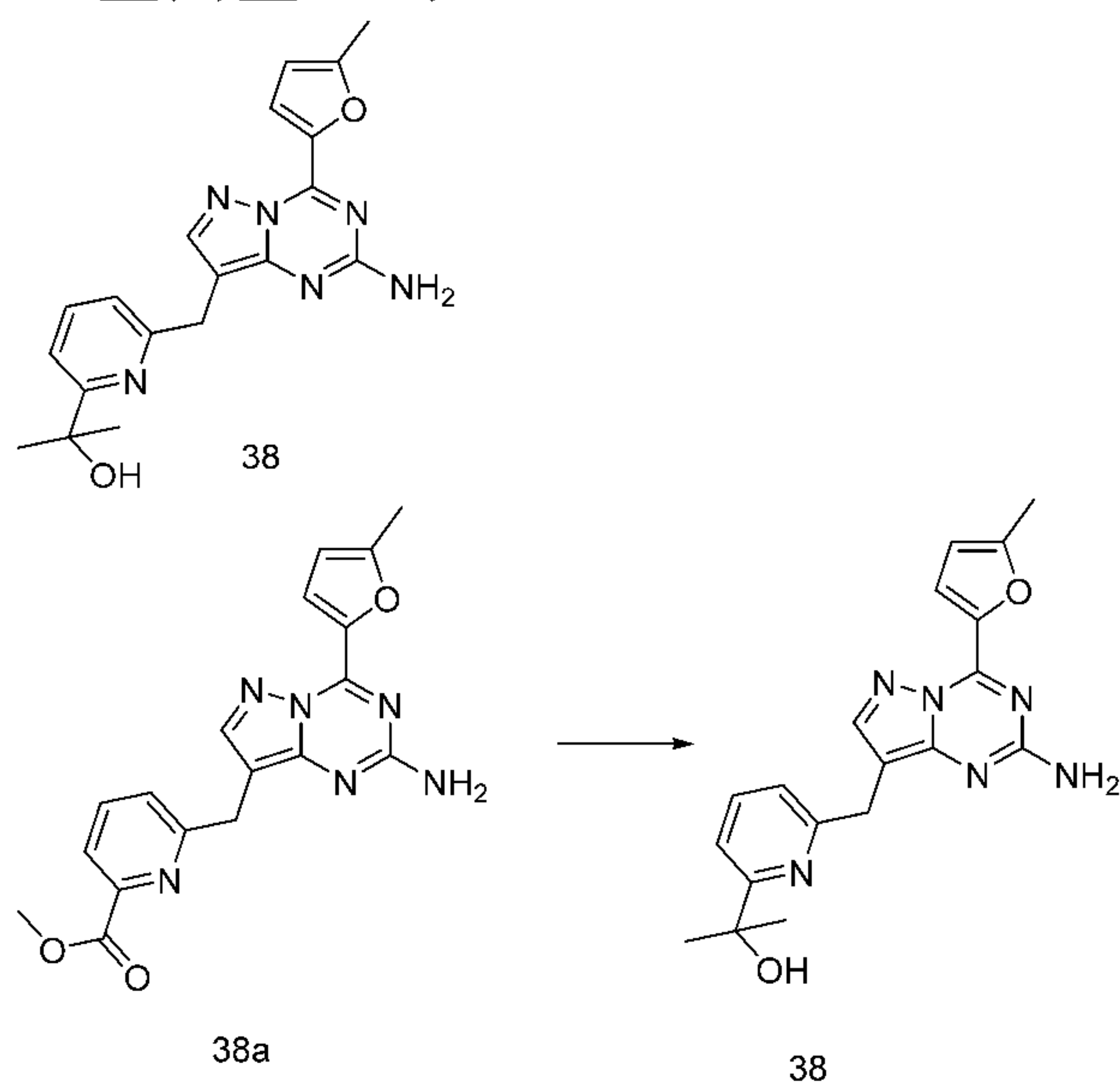
將化合物 36 (6 mg, 17.12 μmol)溶解於 6 mL 甲醇中，加入硼氫化鋰(2 M, 0.1 mL)，攪拌反應 1 小時。加入 15 mL 氯化銨水溶液，攪拌 5 分鐘，用二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用製備板以體系 A 純化，得到標題化合物 37 (2 mg，產率：33.14%)。

【0326】MS m/z (ESI): 353.1 $[\text{M}+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.70 (q, 1H), 2.51 (d, 3H), 1.40 (d, 3H)。

【0327】實施例 38

2-(6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)甲基)吡啶-2-基丙基-2-醇 38



採用實施例 1 的合成路線，將第九步原料化合物 1d 替換成 6-甲醯基-2-吡啶甲酸甲酯（上海畢得科技醫藥有限公司），製得化合物 6-((2-胺基-4-(5-甲基呋喃-2-基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三吡-8-基)甲基)吡啶甲酸甲酯 38a (70mg)。將化合物 38a (70 mg, 192 μmol)溶解於 20 mL 四氫呋喃中，冷卻到 0℃，加入甲基溴化鎂(91 mg, 768 μmol)，緩慢升至室溫，繼續反應 2 小時，加入 30 mL 飽和氯化銨水溶液，升溫到室溫，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以溶析液體系 B 純化，得到標題化合物 38 (20 mg，產率：28.56%)。

【0328】MS m/z (ESI): 365.3 $[\text{M}+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)。

【0329】測試例：

生物學評價

測試例 1、本發明化合物對腺苷 A_{2a} 受體(adenosine A_{2a} receptor, A_{2a}R) cAMP 訊息傳遞路徑，腺苷 A_1 受體 (adenosine A_1 receptor, A_1R) cAMP 訊息傳遞路徑和腺苷 A_3 受體 (adenosine A_3 receptor, A_3R) cAMP 訊息傳遞路徑抑制活性的測定。

【0330】以下方法用來測定本發明化合物對腺苷 A_{2a} 受體 cAMP 訊息傳遞路徑，腺苷 A_1 受體 cAMP 訊息傳遞路徑和腺苷 A_3 受體 cAMP 訊息傳遞路徑的抑制活性。實驗方法簡述如下：

【0331】一、實驗材料及儀器

1. CHO-K1/ A_{2a}R 細胞(NM_000675.5)或 CHO-K1/ A_1R 細胞(NM_000674.2)或 CHO-K1/ A_3R 細胞(NM_000677.3)
2. 胎牛血清(Gibco, 10099-141)
3. 博萊黴素(Thermo, R25001)或 G418(ENZO, ALX-380-013-G005)或嘌呤黴素(Thermo, 10687-010)
4. DMEM/F12 培養基(GE, SH30023.01)
5. 細胞分離緩衝液(Thermo Fisher, 13151014)
6. HEPES(Gibco, 42360-099)
7. 牛血清白蛋白(MP Biomedicals, 219989725)
8. 咯利普蘭(sigma, R6520-10MG)
9. 腺苷脫氨酶(sigma, 10102105001)
10. 毛喉素(sigma, F6886)

11. 2Cl-IB-MECA(Tocrics, 1104/10)
12. N6-環戊基腺苷(Tocris, 1702/50)
13. 平衡鹽緩衝液(Thermo, 14025-092)
14. cAMP 動態 2 試劑盒(cAMP dynamic 2 kit) (Cisbio, 62AM4PEB)
15. 384 孔板(Corning, 4514) 或 (Nunc, 267462#)
16. 乙呋啶(Tocris, 1691/10)
17. PHERAstar 多功能微量盤分光光譜儀(Cisbio, 62AM4PEB)

【0332】二、實驗步驟

2.1 腺苷 A_{2a} 受體

CHO-K1/A_{2a}R 細胞用含有 10% 胎牛血清和 800 µg/mL 博萊黴素的 DMEM/F12 培養基進行培養。實驗時使用細胞分離緩衝液消化細胞，用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡鹽緩衝液重懸細胞並計數，將細胞密度調整為 10⁶ 個/mL。在 384 孔板中每孔加入 5µL 細胞懸液，2.5µL 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54µM 咯利普蘭和 2.7U/mL 腺苷脫氨酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的受試化合物，室溫孵育 30 分鐘。每孔再加入 2.5µL 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54µM 咯利普蘭和 2.7U/mL 腺苷脫氨酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的乙呋啶，室溫孵育 30 分鐘。化合物終濃度是：10000，2000，400，80，16，3.2，0.64，0.128，0.0256，0.00512，0.001024 nM，乙呋啶終濃度是 20nM。細胞內 cAMP 濃度使用 cAMP 動態 2 試劑盒檢測。用 cAMP 裂解緩衝液按 1：4 的比例分別稀釋 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴狀化合物(Anti-cAMP-Eu-Cryptate)。每孔加入 5µL 稀釋後的 cAMP-d2，再加入 5µL 稀釋後的抗 cAMP-Eu-穴狀化合物，室溫避光孵育 1 小時。採用 PHERAstar 多功能微量盤分光光譜儀讀取

HTRF 吸光值。用 Graphpad Prism 軟體計算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，見表 1。

【0333】2.2 腺苷 A₁ 受體

CHO-K1/A₁R 用含有 10%胎牛血清和 1mg/mL G418 的 DMEM/F12 培養基進行培養。實驗時使用細胞分離緩衝液消化細胞，然後用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡鹽緩衝液重懸細胞並計數，將細胞密度調整為 5×10⁵個/mL。在 384 孔板中每孔加入 12.5μL 細胞懸液，6.25μL 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54μM 咯利普蘭和 2.7U/mL 腺苷脫氨酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的受試化合物，室溫孵育 30 分鐘。每孔再加入 6.25μL 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54μM 咯利普蘭和 2.7U/mL 腺苷脫氨酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的毛喉素和 N6-環戊基腺苷，室溫孵育 30 分鐘。化合物終濃度是：100000，10000，1000，100，10，1，0.1 和 0nM，毛喉素的終濃度是 10μM，CPA 的終濃度是 10nM。細胞內 cAMP 濃度使用 cAMP 動態 2 試劑盒檢測。用 cAMP 裂解緩衝液按照 1：4 的比例分別稀釋 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴狀化合物。每孔加入 12.5 μL 稀釋後的 cAMP-d2，再加入 12.5 μL 稀釋後的抗 cAMP-Eu-穴狀化合物，室溫避光孵育 1 小時。採用 PHERAstar 多功能微量盤分光光譜儀讀取 HTRF 吸光值。用 Graphpad Prism 軟體計算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，見表 2。

【0334】2.3 腺苷 A₃ 受體

CHO-K1/A₃R 用含有 10% 胎牛血清和 10μg/mL 嘌呤黴素的 DMEM/F12 培養基進行培養。實驗時使用細胞分離緩衝液消化細胞，用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡鹽緩衝液重懸細胞並計數，將細胞密度調整為 5×10⁵/mL。在 384 孔板中每孔加入 12.5μL 細胞懸液，6.25 μL 用含

有 20mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54μM 咯利普蘭和 2.7U/mL 腺苷脫氨酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的受試化合物，室溫孵育 30 分鐘。每孔再加入 6.25μL 用含有 20mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54μM 咯利普蘭和 2.7U/mL 腺苷脫氨酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的毛喉素和 2Cl-IB-MECA，室溫孵育 30 分鐘。化合物終濃度是：100000，10000，1000，100，10，1，0.1 和 0 nM，毛喉素的終濃度是 10μM，2Cl-IB-MECA 的終濃度是 5 nM。細胞內 cAMP 濃度使用 cAMP 動態 2 試劑盒檢測。用 cAMP 裂解緩衝液按照 1：4 的比例分別稀釋 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴狀化合物。每孔加入 12.5μL 稀釋後的 cAMP-d2，再加入 12.5μL 稀釋後的抗 cAMP-Eu-穴狀化合物，室溫避光孵育 1 小時。採用 PHERAstar 多功能微量盤分光光譜儀讀取 HTRF 吸光值。用 Graphpad Prism 軟體計算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，見表 3。

【0335】表 1 本發明化合物對腺苷 A_{2a} 受體 cAMP 訊息傳遞路徑抑制活性的 IC₅₀ 值

實施例編號	IC ₅₀ /nM (A _{2a} R)
1	0.33
2	0.87
3	0.45
4	0.14
5	0.55
6	0.4
7	1.18
8	1.32
9	1.64
10	1.71
11	1.86
13	1.7

14	0.68
15	1.83
17	0.72
18	0.87
19	0.36
20	0.09
21	0.4
22	0.57
23	0.58
24	1.2
25	1.64
26	1.66
27	1.9
28	2.13
29	2.8
30	2.87
31	3.53
32	3.74
33	4.14
34	4.64

結論：本發明化合物對腺苷 A_{2a} 受體 cAMP 訊息傳遞路徑具有明顯的抑制活性。

【0336】表 2 本發明化合物對腺苷 A₁ 受體 cAMP 訊息傳遞路徑抑制活性的 IC₅₀ 值

實施例編號	IC ₅₀ /nM (A _{2a} R)	IC ₅₀ /nM (A ₁ R)	IC ₅₀ 比率 (A ₁ R /A _{2a} R)
1	0.33	1123	>10 ³
2	0.87	1101	>10 ³
3	0.45	434	964
5	0.55	835	>10 ³

6	0.4	316	790
7	1.18	340	288
8	1.32	943	714
9	1.64	483	294
10	1.71	147	86
11	1.86	410	220
13	1.7	1233	725
14	0.68	293	431
15	1.83	165	90
18	0.87	2536	>10 ³
19	0.36	2862	>10 ³
21	0.4	609	>10 ³
22	0.57	303	532
24	1.2	2017	>10 ³
25	1.64	2045	>10 ³
26	1.66	1213	731
27	1.9	286	150
28	2.13	595	279
29	2.8	3692	>10 ³
30	2.87	684	238
32	3.74	287	78
33	4.14	565	136

結論：本發明化合物對腺苷 A₁ 受體抑制活性作用較弱，說明本發明化合物對 A_{2a} 受體具有高選擇性。

【0337】表 3 本發明化合物對腺苷 A₃ 受體 cAMP 訊息傳遞路徑抑制活性的 IC₅₀ 值

實施例編號	IC ₅₀ /nM (A _{2a} R)	IC ₅₀ /nM (A ₃ R)	IC ₅₀ 比率 (A ₃ R /A _{2a} R)
1	0.33	2057	>10 ³
2	0.87	2421	>10 ³

3	0.45	4121	$>10^3$
4	0.14	$>10^4$	$>10^4$
5	0.55	2282	$>10^3$
6	0.4	4810	$>10^3$
7	1.18	7367	$>10^3$
8	1.32	6492	$>10^3$
9	1.64	3372	$>10^3$
10	1.71	358	209
13	1.7	5502	$>10^3$
14	0.68	1393	$>10^3$
15	1.83	8966	$>10^3$
17	0.72	1393	$>10^3$
18	0.87	2204	$>10^3$
19	0.78	4790	$>10^3$
20	0.09	280	$>10^3$
21	0.4	1696	$>10^3$
22	0.57	1045	$>10^3$
24	1.2	2040	$>10^3$
25	1.64	8153	$>10^3$
26	1.66	5303	$>10^3$
27	1.9	977	514
28	2.13	1151	540
29	2.8	2181	779
30	2.87	7595	$>10^3$
32	3.74	5611	$>10^3$

結論：本發明化合物對 A₃ 受體抑制活性作用較弱，說明本發明化合物對 A_{2a} 受體具有高選擇性。

【0338】藥物動力學評價

測試例 2、本發明化合物的小鼠藥物動力學測試

1、摘要

以小鼠為受試動物，應用 LC/MS/MS 法測定了小鼠灌胃給予實施例 1 化合物、實施例 18 化合物和實施例 19 化合物後不同時刻血漿中的藥物濃度。研究本發明化合物在小鼠體內的藥物動力學行為，評價其藥動學特徵。

【0339】2、試驗方案

2.1 試驗藥品

實施例1化合物、實施例18化合物和實施例19化合物。

【0340】2.2 試驗動物

C57小鼠27隻，雌性，每組9隻，平均分成3隻，購自上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號：SCXK(滬)2013-0006。

【0341】2.3 藥物配製

稱取一定量藥物，加 2.5%體積的 DMSO、2.5%體積的 tween80 和 95%生理食鹽水配置成 0.1mg/mL 無色澄清透明液體。

【0342】2.4 給藥

C57小鼠禁食過夜後灌胃給藥，給藥劑量均為2.0 mg/kg，給藥體積均為0.2mL/10g。

【0343】3、操作

小鼠灌胃給藥實施例1化合物、實施例18化合物和實施例19化合物，於給藥前及給藥後0.5，1.0，2.0，4.0，6.0，8.0，11.0，24.0小時採血0.1mL(每個時間點3隻動物)，置於肝素處理試管中，3500轉/分鐘離心10分鐘分離血漿，於-20°C保存，給藥後2小時進食。

【0344】測定不同濃度的藥物灌胃給藥後小鼠血漿中的待測化合物含量：取給藥後各時刻的小鼠血漿 25 μ L，加入內標溶液喜樹鹼 30 μ L（100 ng/mL），乙腈 200 μ L，震盪混合 5 分鐘，離心 10 分鐘(4000 轉/分鐘)，取上清液 3 μ L 進行 LC/MS/MS 分析。

【0345】4、藥物動力學參數結果

本發明化合物的藥物動力學參數如下表 4：

表 4 本發明化合物的藥物動力學參數

編號	小鼠藥動學實驗(2 mg/kg)					
	血藥濃度	曲線面積	半衰期	滯留時間	清除率	表觀分佈容積
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CLz/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)
實施例 1	800	724	0.48	0.85	45.9	1897
實施例 18	3177	4859	1.42	1.63	6.83	841
實施例 19	2358	2493	1.85	1.24	13.3	2122

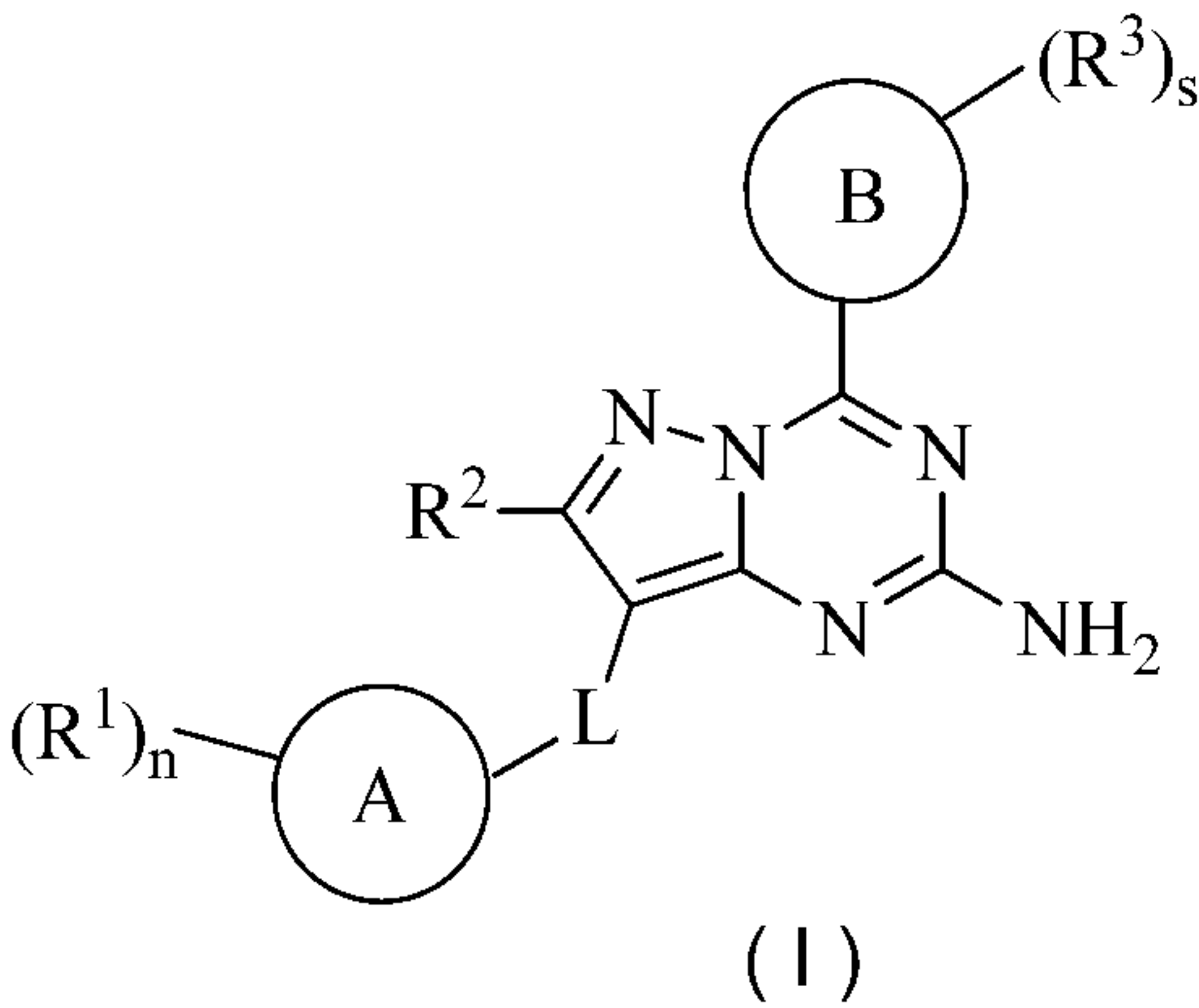
結論：本發明化合物的藥物代謝吸收較好，具有藥物動力學優勢。

【符號說明】

【0346】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽：



其中：

L 選自 CR^4R^5 、O、NH 或 S；

環 A 和環 B 相同或不同，且各自獨立地選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{Y}-\text{R}^a$ ；

Y 選自共價鍵或亞烷基；

R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、芳基和雜芳基；其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代；

R^c 選自氫原子、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基和雜環基，其中所述的烷基、環烷基和雜環基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

R^2 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^3 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^4 和 R^5 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基和羥烷基；

或者 R^4 和 R^5 一起形成 $=NH$ 或 $=O$ ；

R^6 選自氫原子、鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基和 $-NR^7R^8$ ；

R^7 和 R^8 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

或者 R^7 和 R^8 與相連的氮原子一起形成雜環基，其中所述的雜環基除含有 1 個氮原子之外，還任選含有 1~2 個相同或不同選自 N、O 和 S 的雜原子，並且所述的雜環基任選被選自烷基、烷氧基、氧代基、鹵素、胺基、氰基、硝基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^9 選自氫原子、烷基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

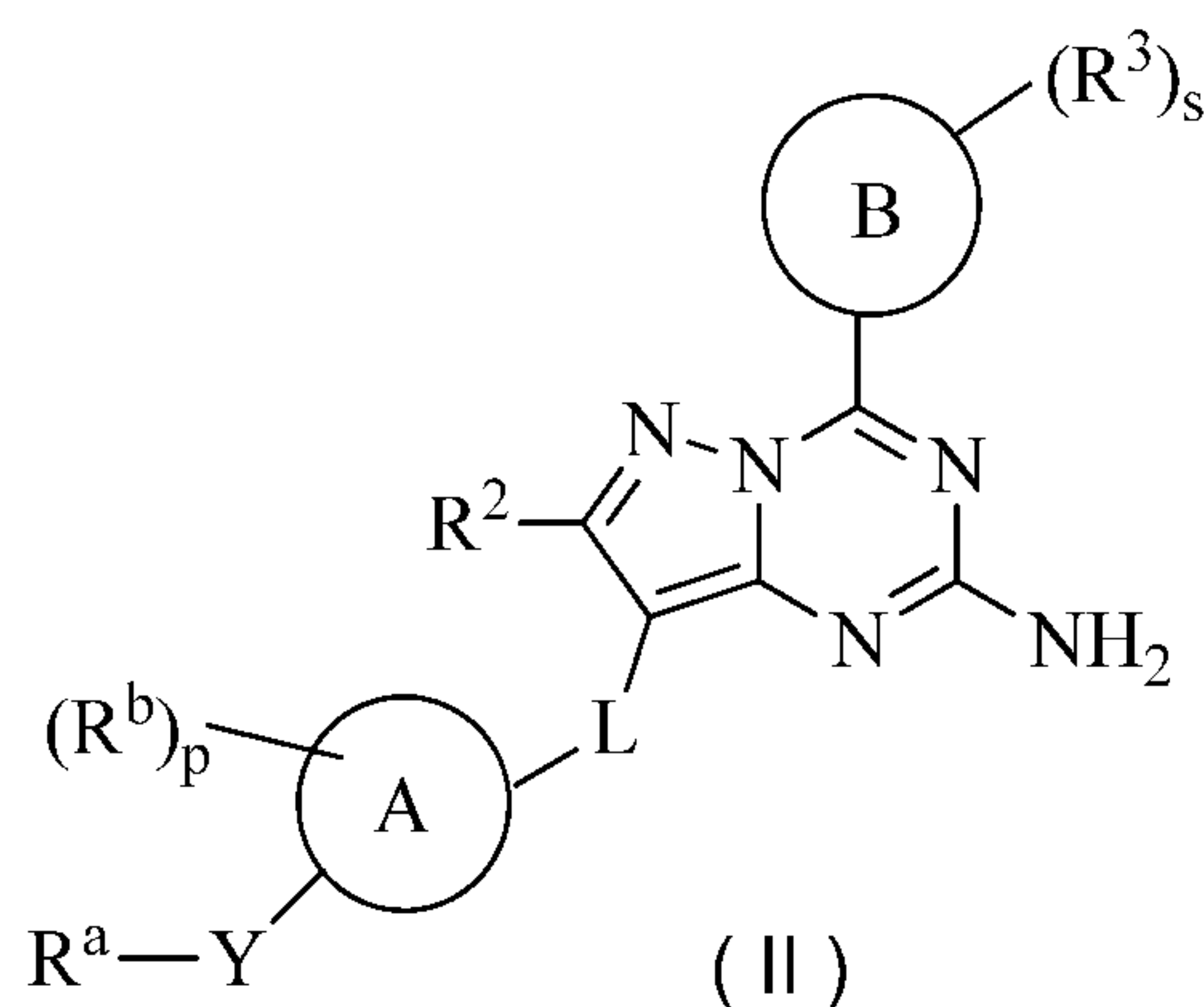
n 為 0、1、2、3 或 4；

s 為 0、1、2 或 3；且

m 為 1 或 2。

【第2項】 根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、芳基和雜芳基，其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-\text{OS}(\text{O})_m\text{R}^6$ 中的一個或多個取代基所取代； R^6 如請求項1中所定義。

【第3項】 根據請求項1或2中所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為化學式(II)所示的化合物：



其中：

R^b 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基；

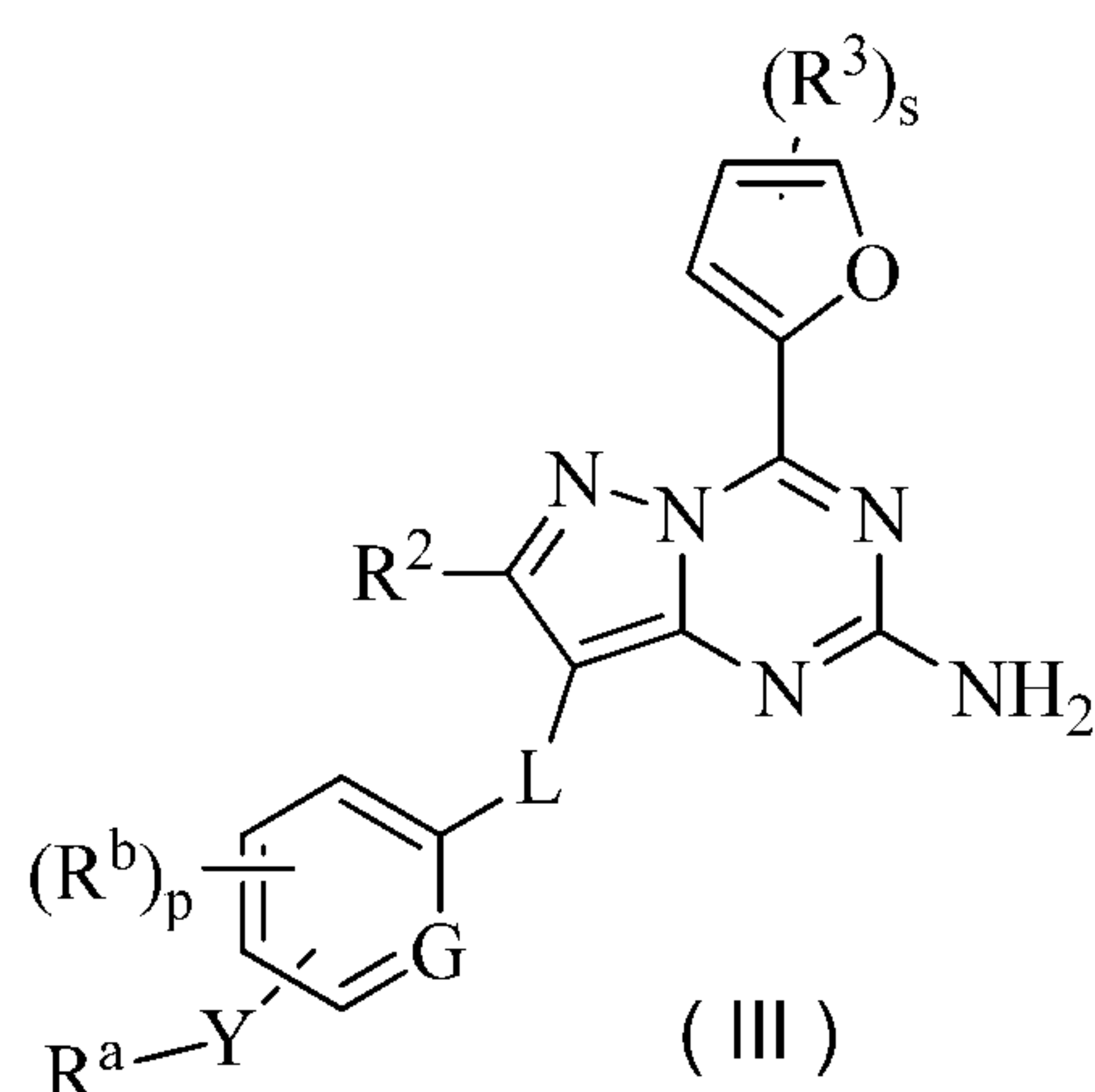
p 為 0、1、2 或 3；

環A、環B、L、Y、 R^a 、 R^2 、 R^3 和 s 如請求項1中所定義。

【第4項】 根據請求項1或2所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的環A和環B相同或不同，且各自獨立地為芳基或雜芳基。

【第5項】 根據請求項1或2所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的環A和環B相同或不同，且各自獨立地選自苯基、吡啶基、呋喃基或噻吩基。

【第6項】 根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為化學式(III)所示的化合物：



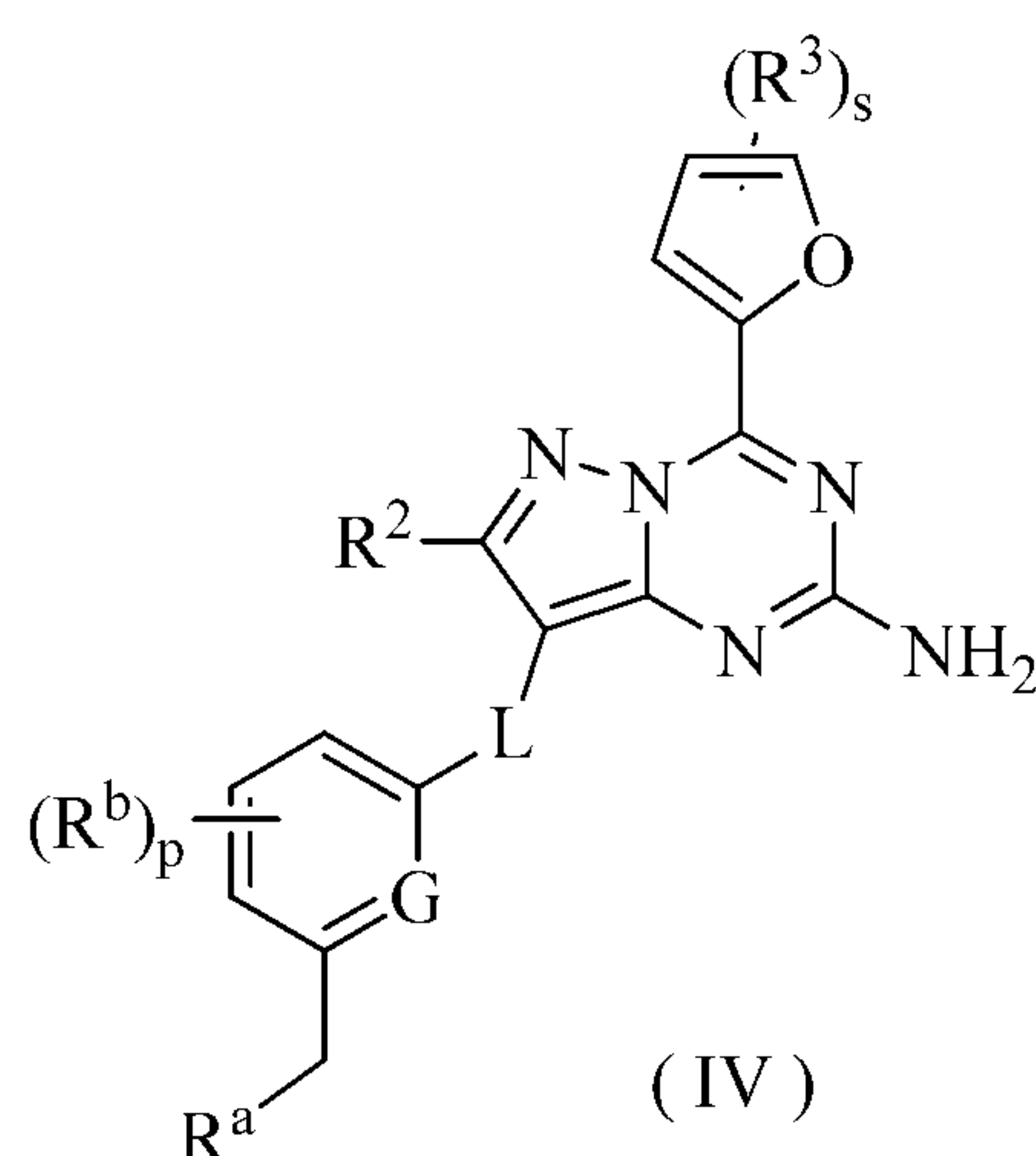
其中：

G 選自 C、CH 或 N；

L 、 Y 、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^3 、 p 和 s 如請求項1中所定義。

【第7項】 根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 $-Y-$ 為共價鍵或 $-\text{CH}_2-$ 。

【第8項】 根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為化學式(IV)所示的化合物：



其中：

G 選自 C 、 CH 或 N ；

L 、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^3 、 p 和 s 如請求項1中所定義。

【第9項】 根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 L 選自 CR^4R^5 、 O 、 NH 或 S ； R^4 和 R^5 為氫原子；或者 R^4 和 R^5 一起形成 $=\text{NH}$ 。

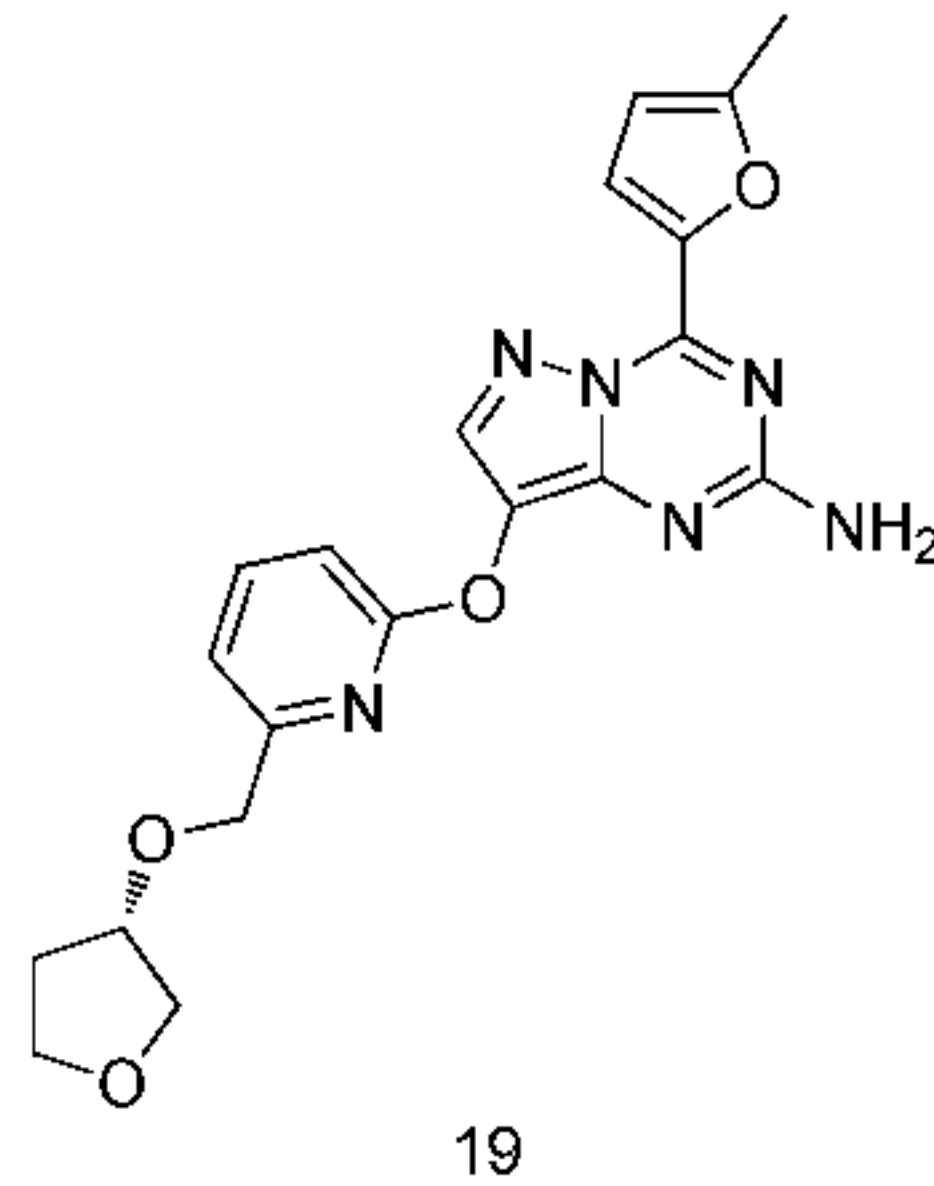
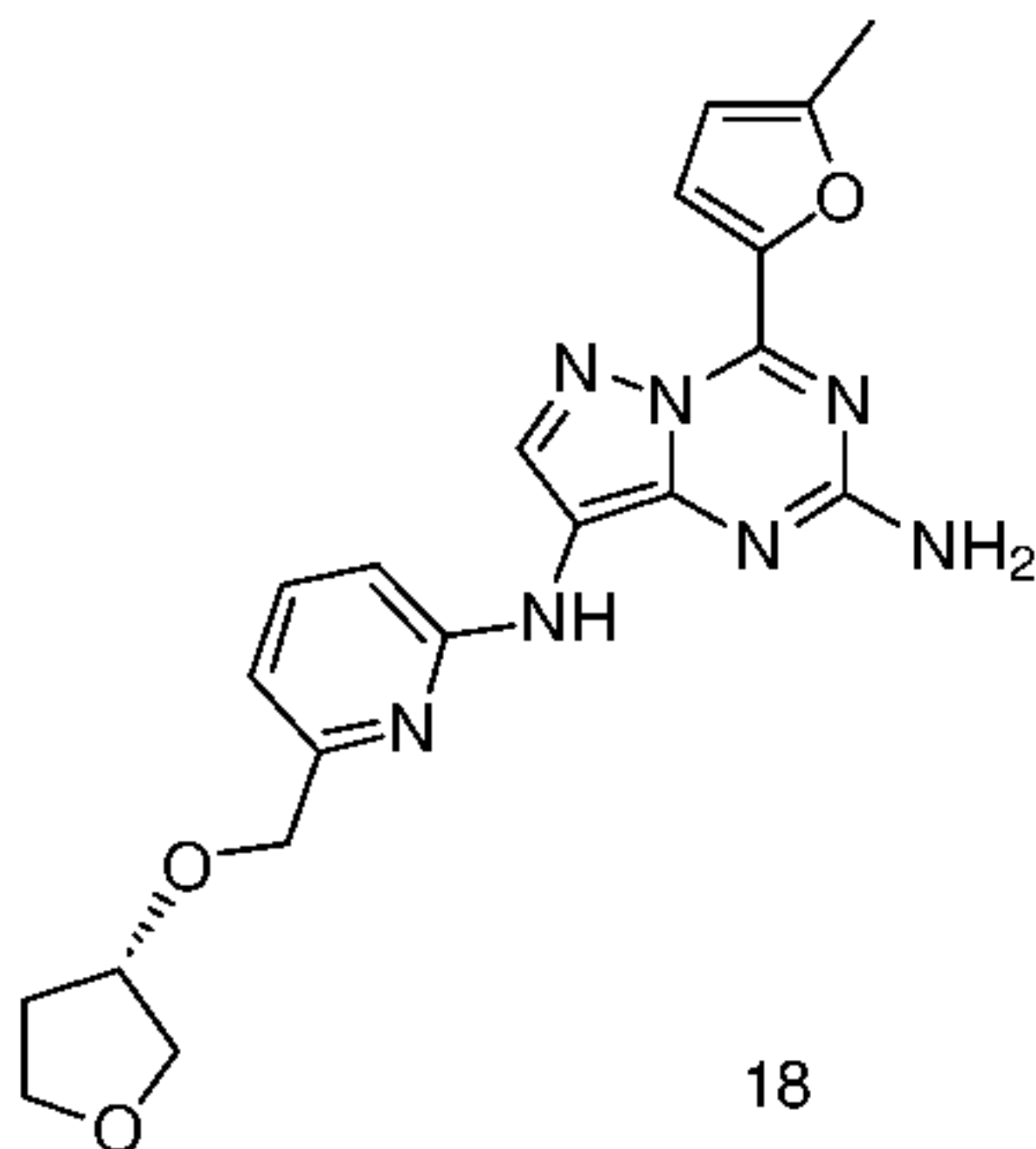
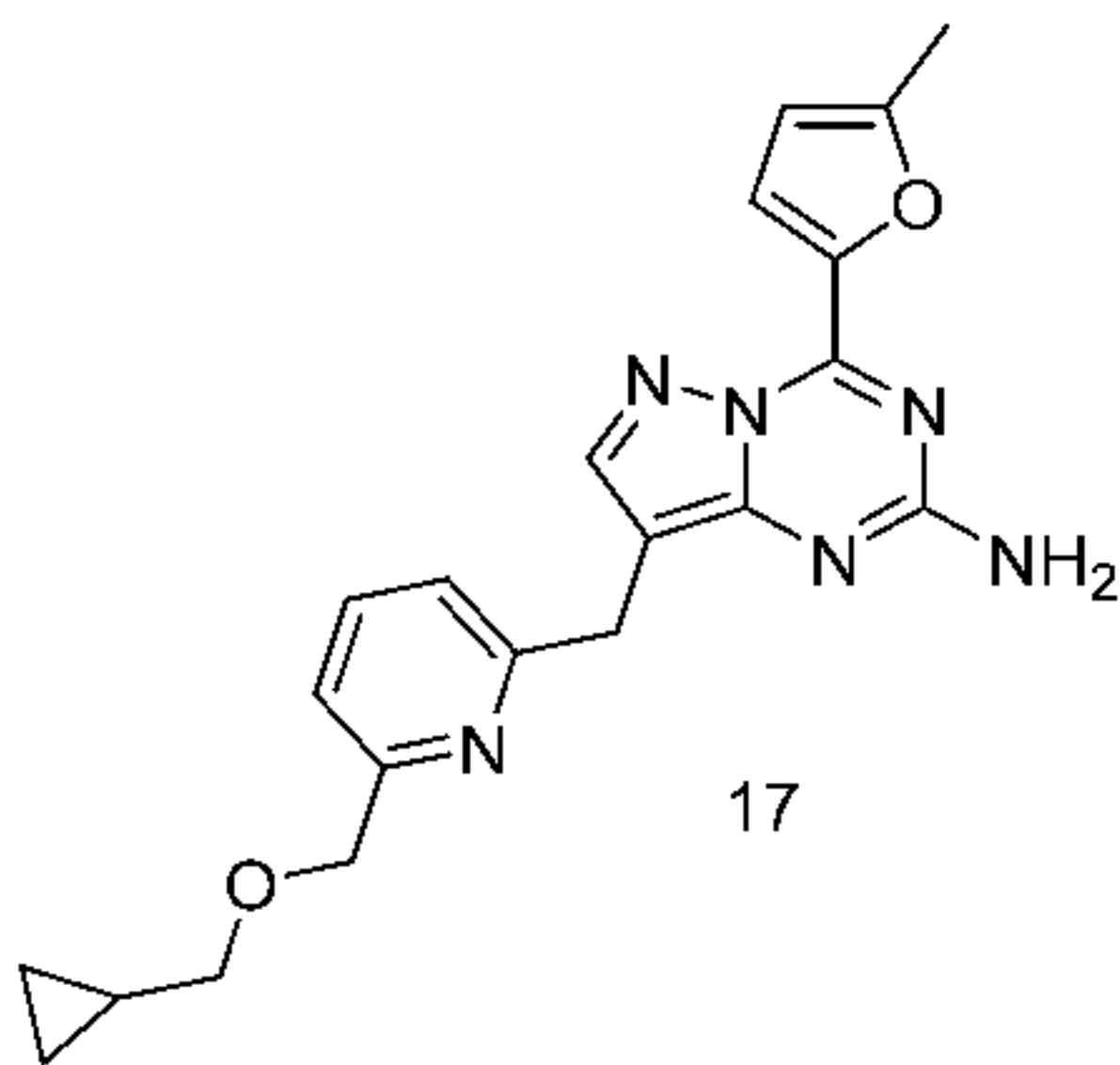
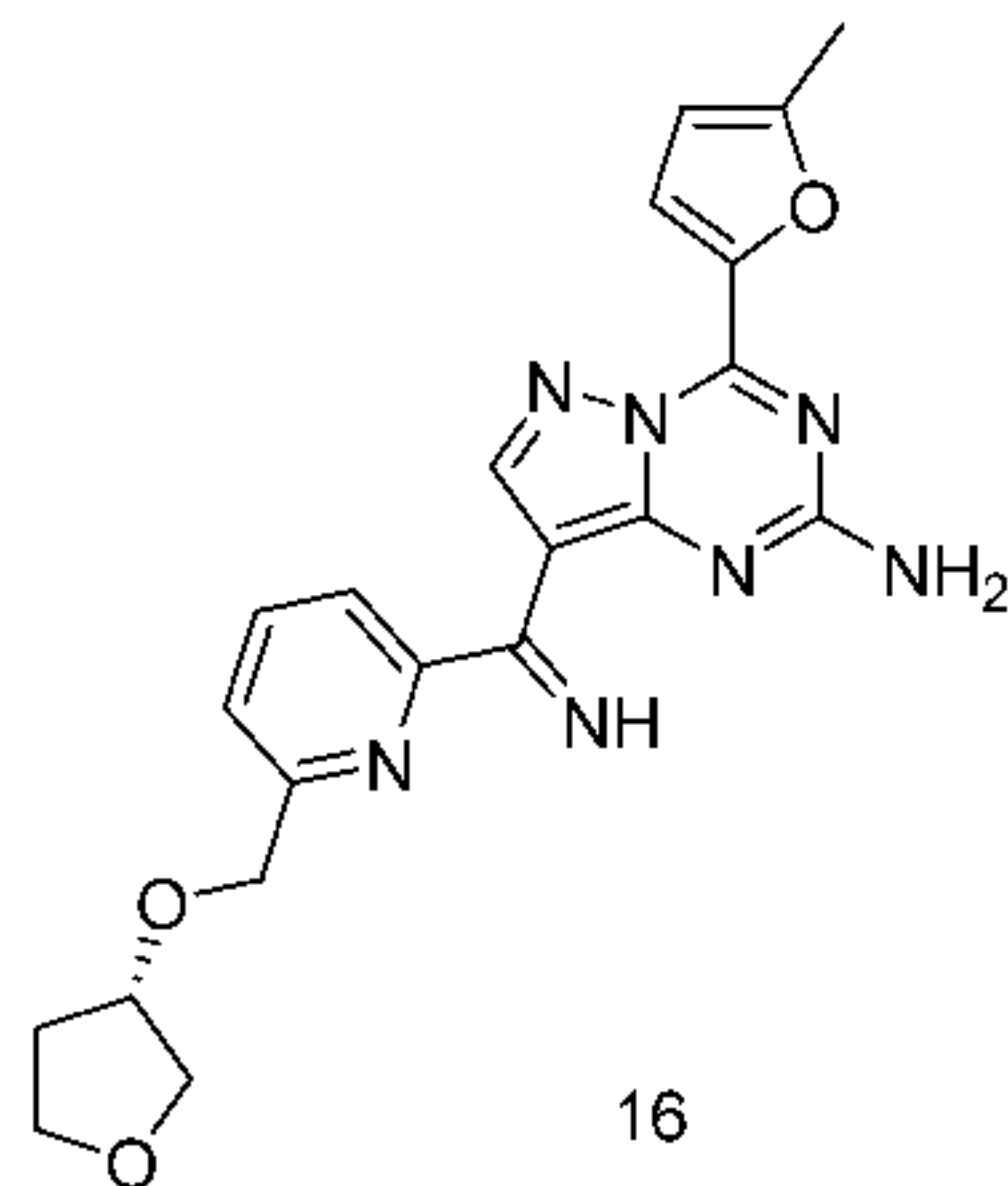
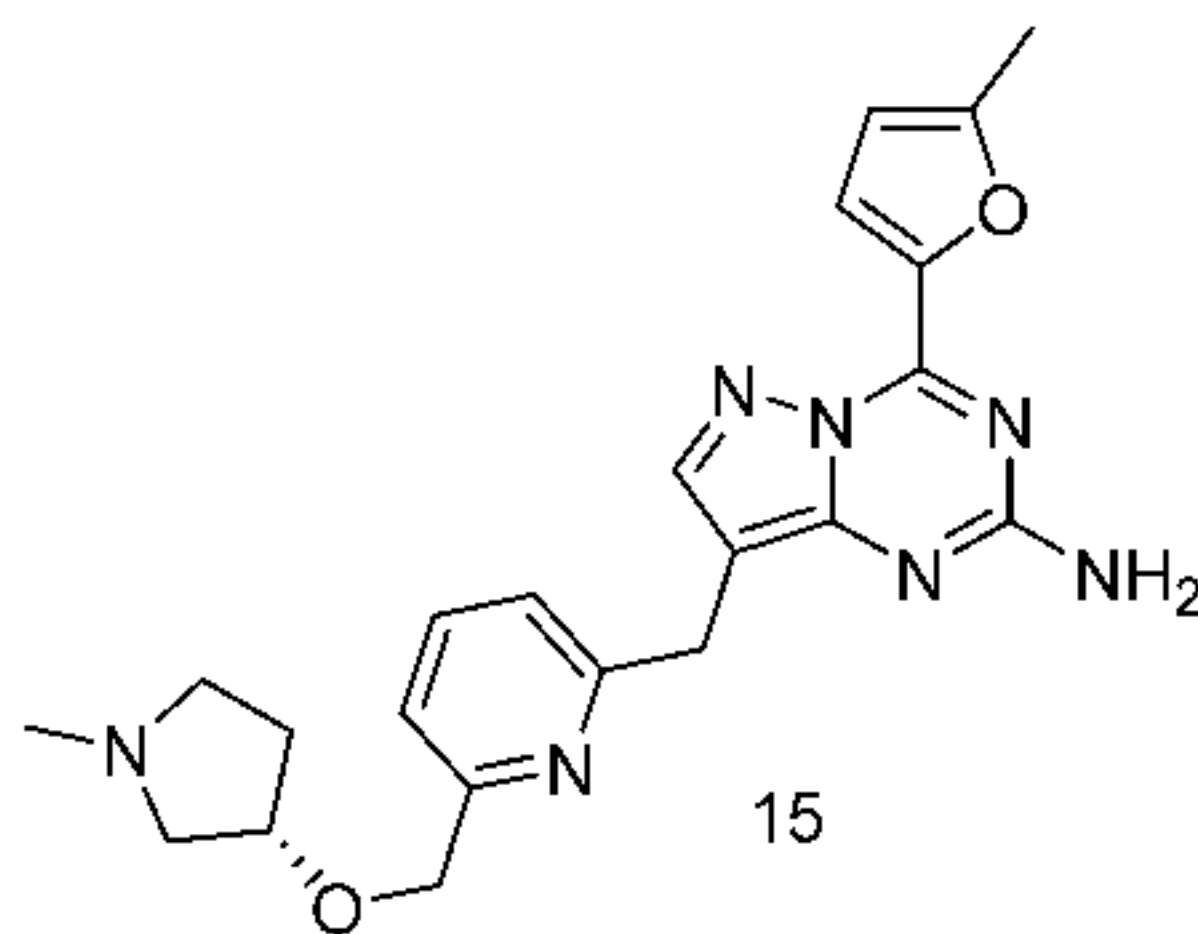
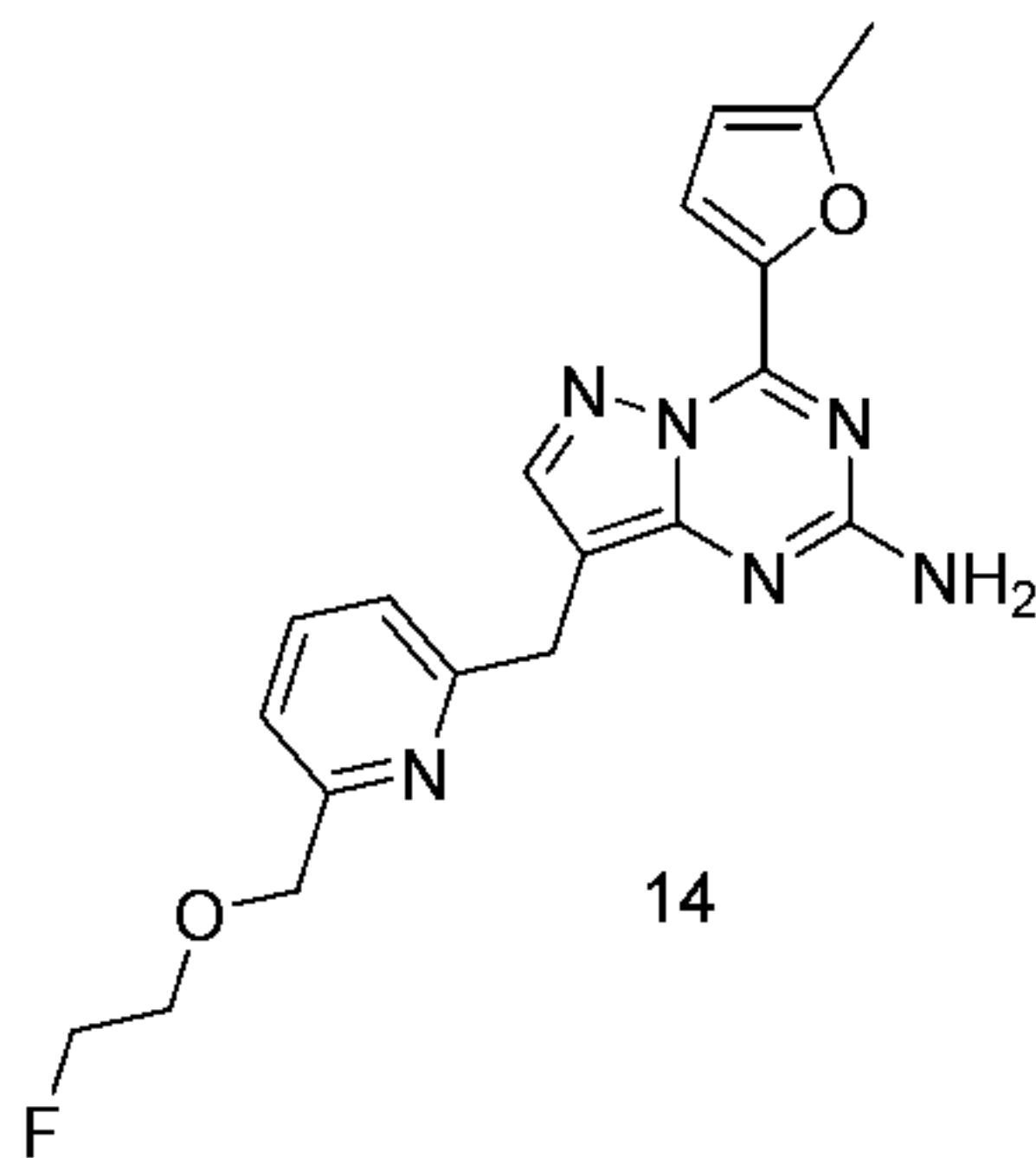
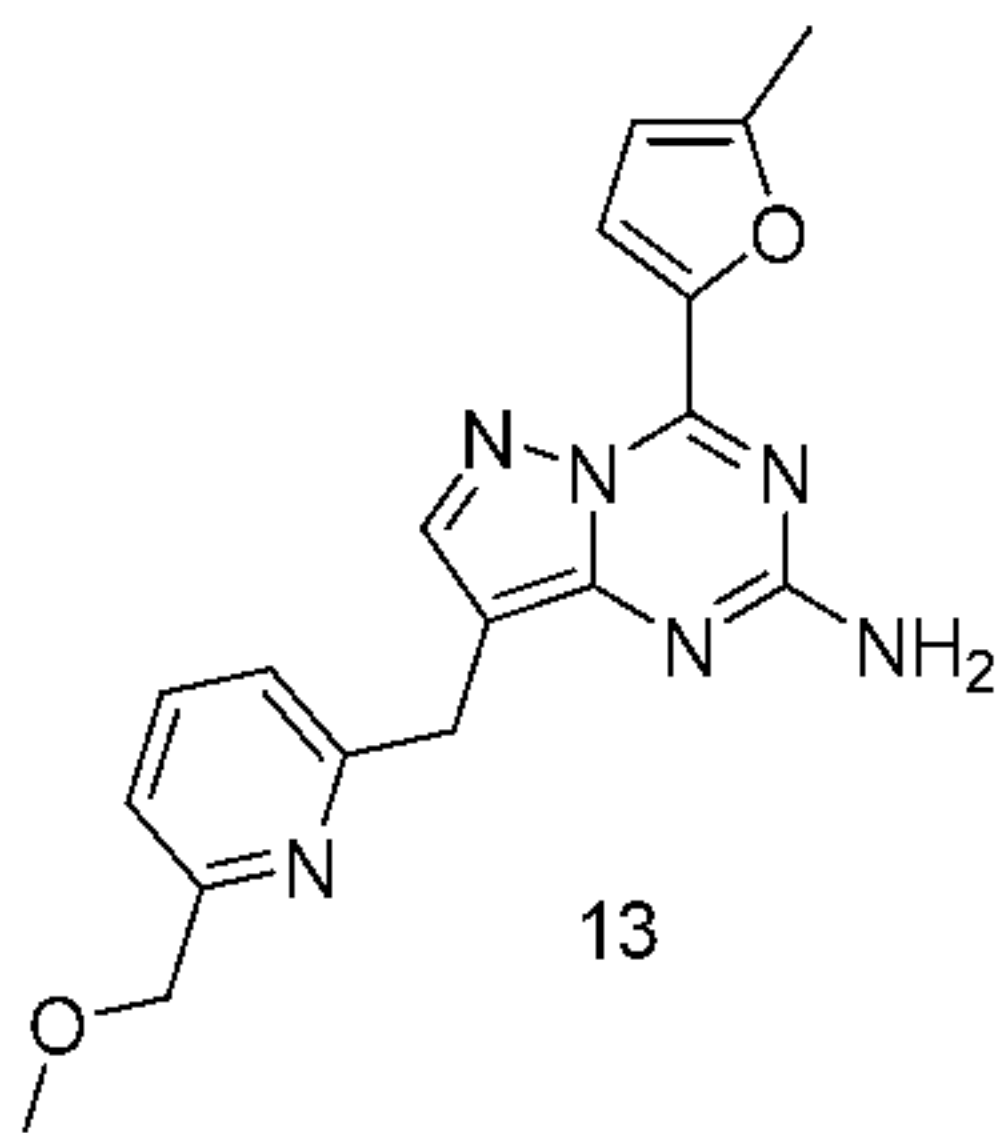
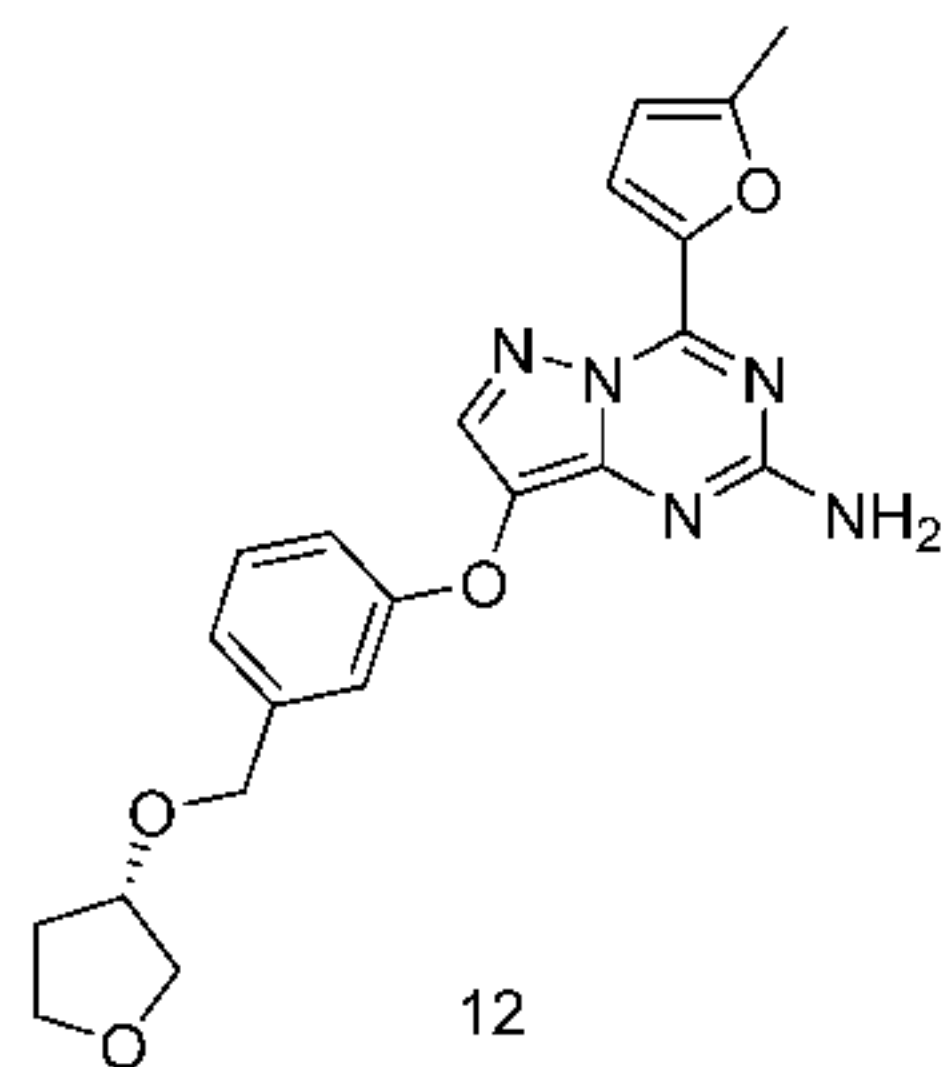
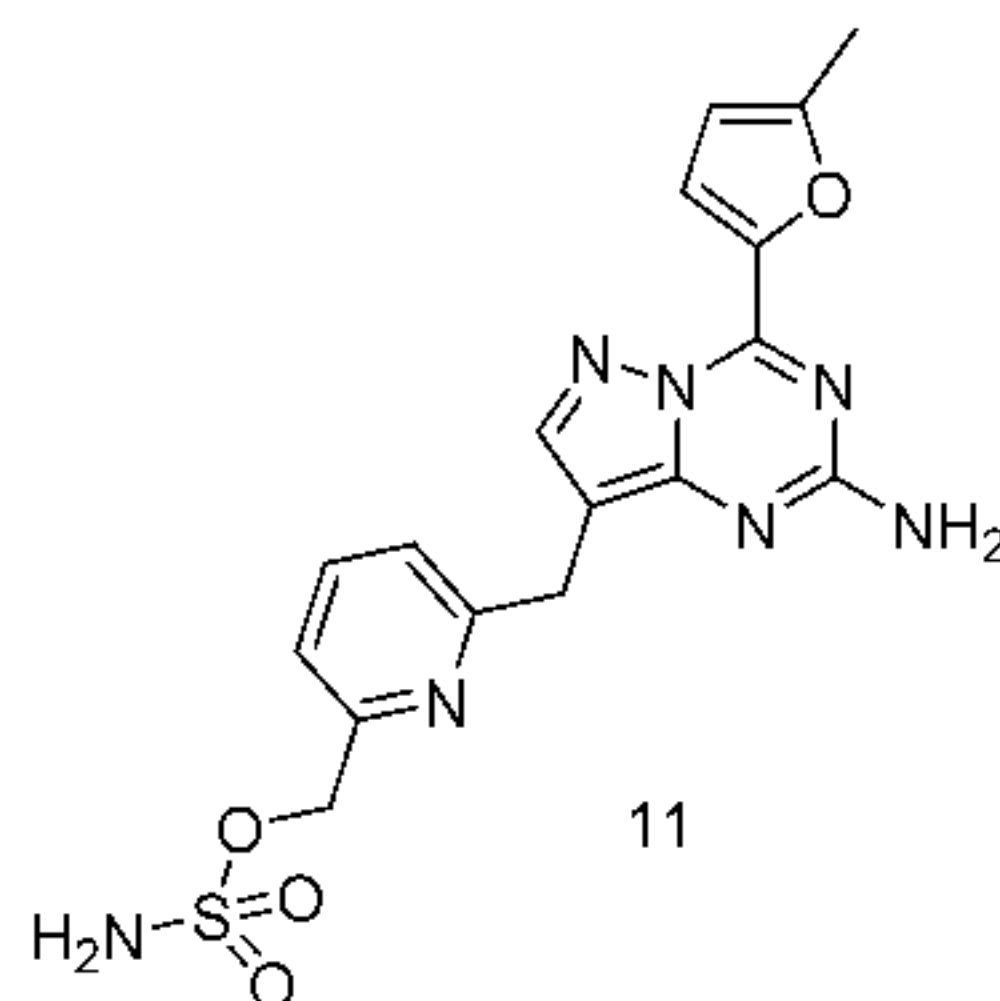
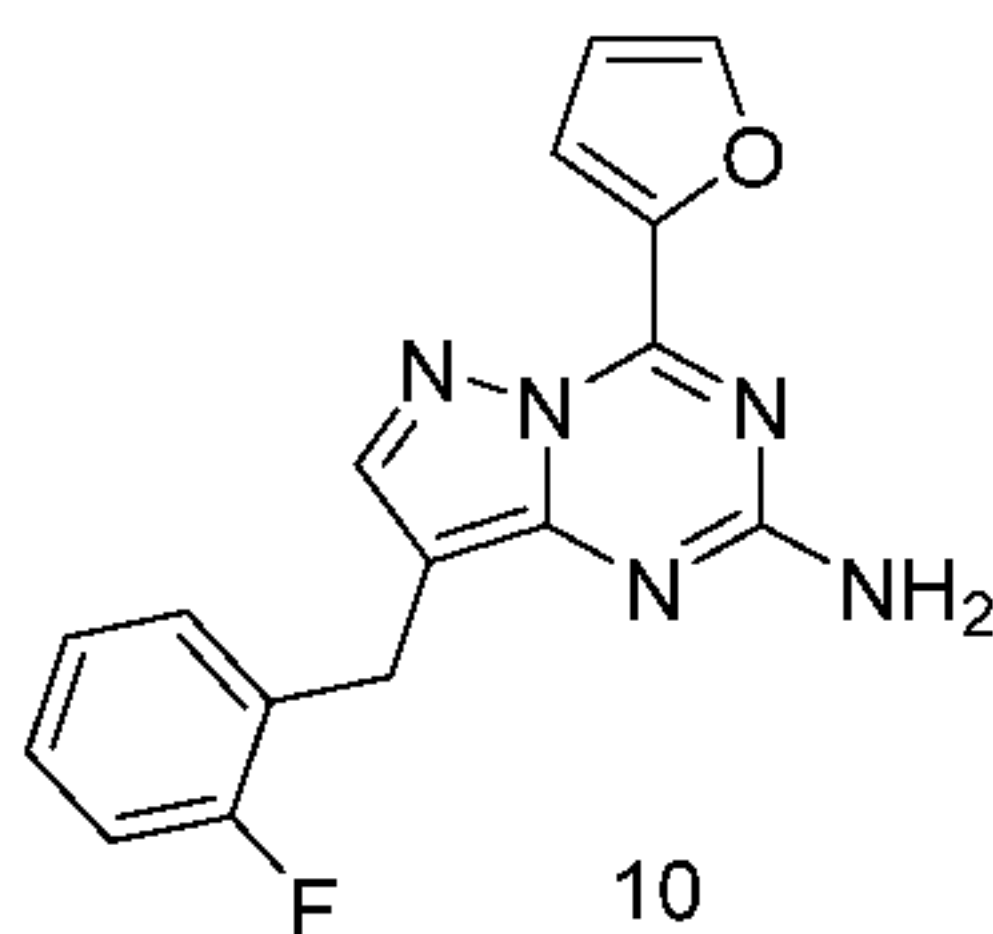
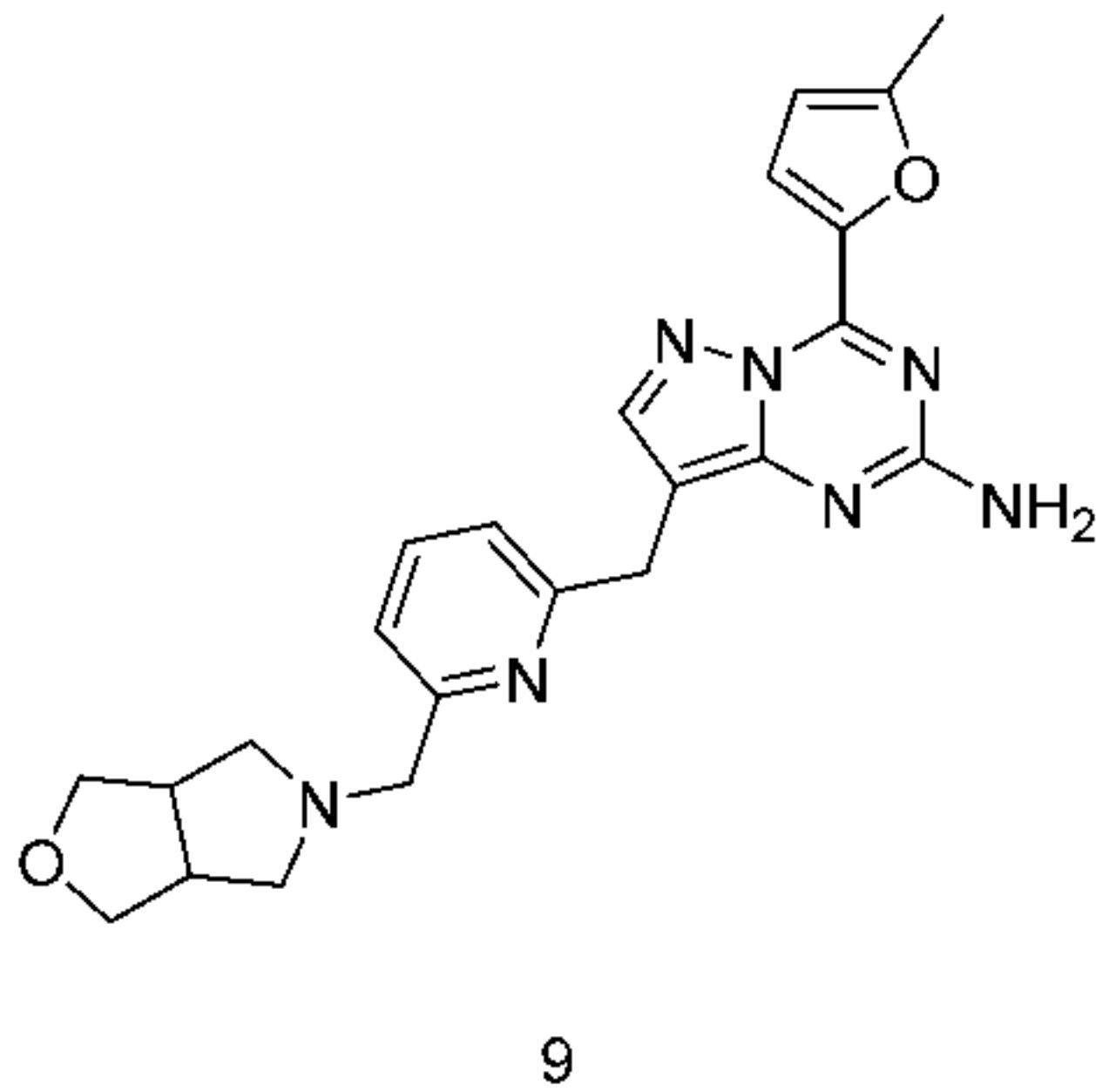
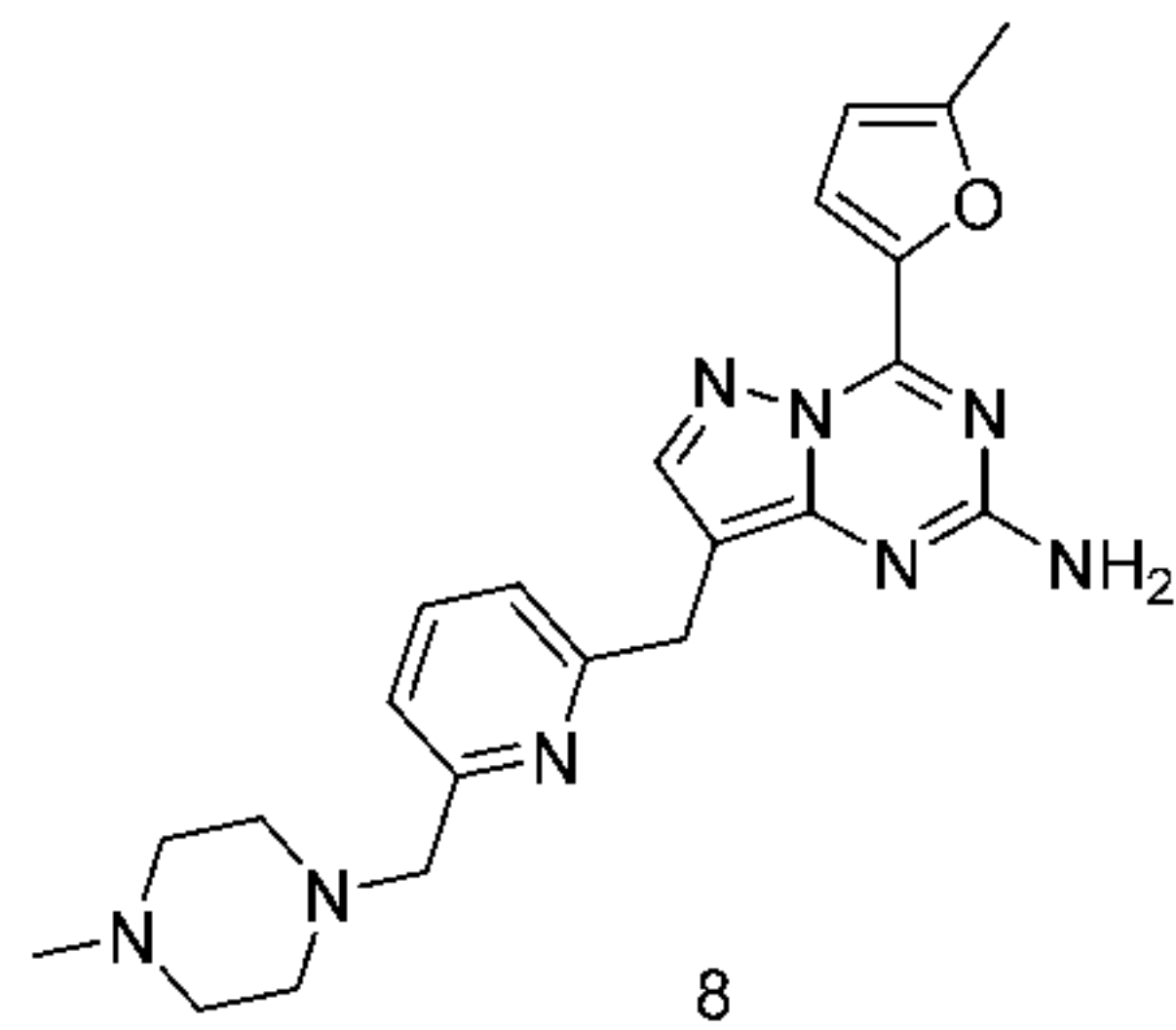
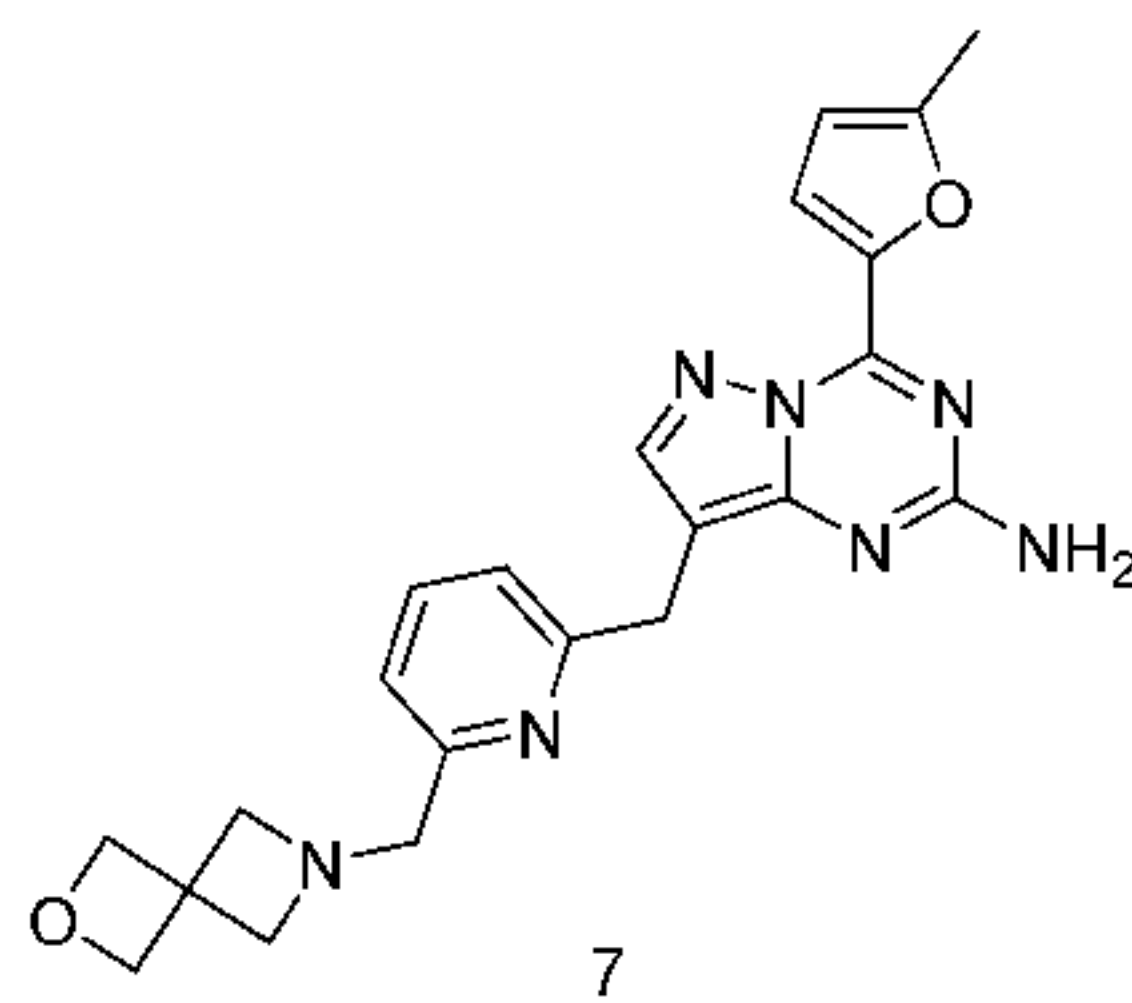
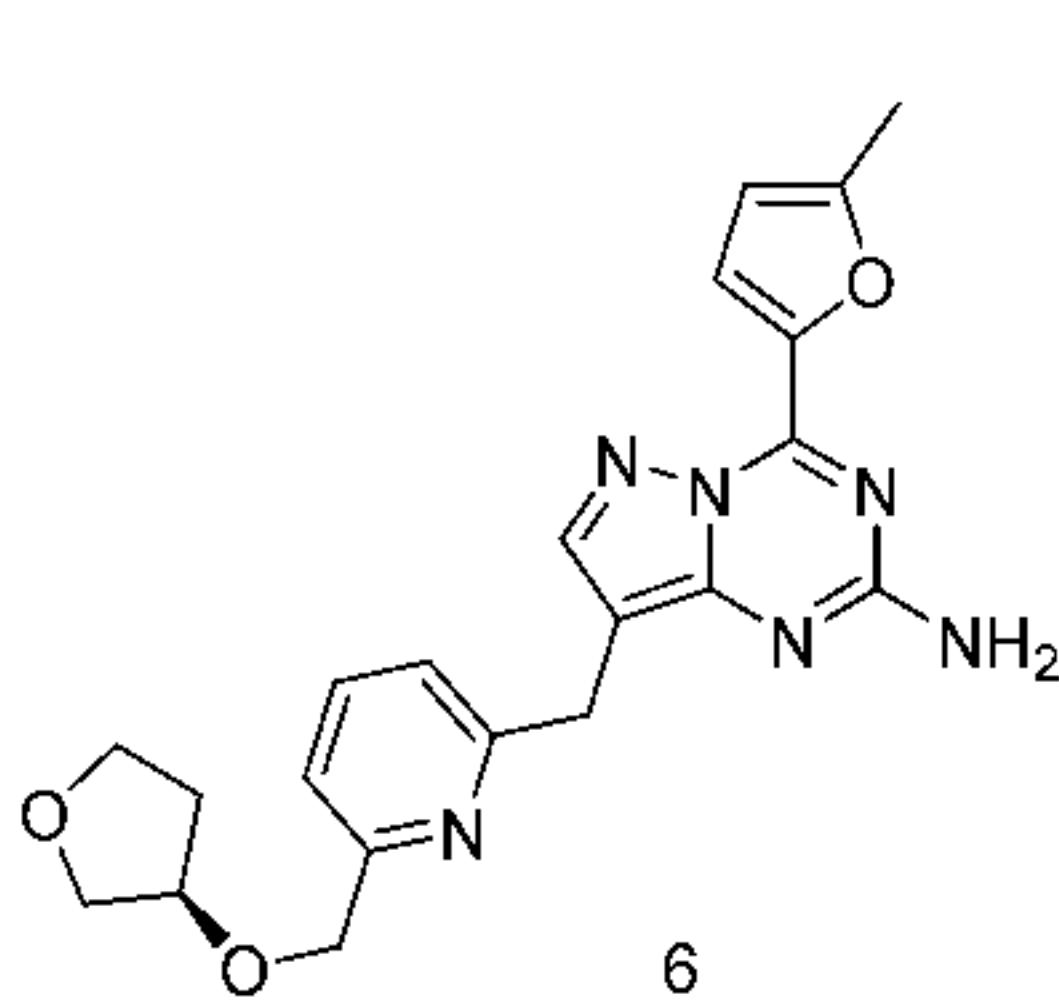
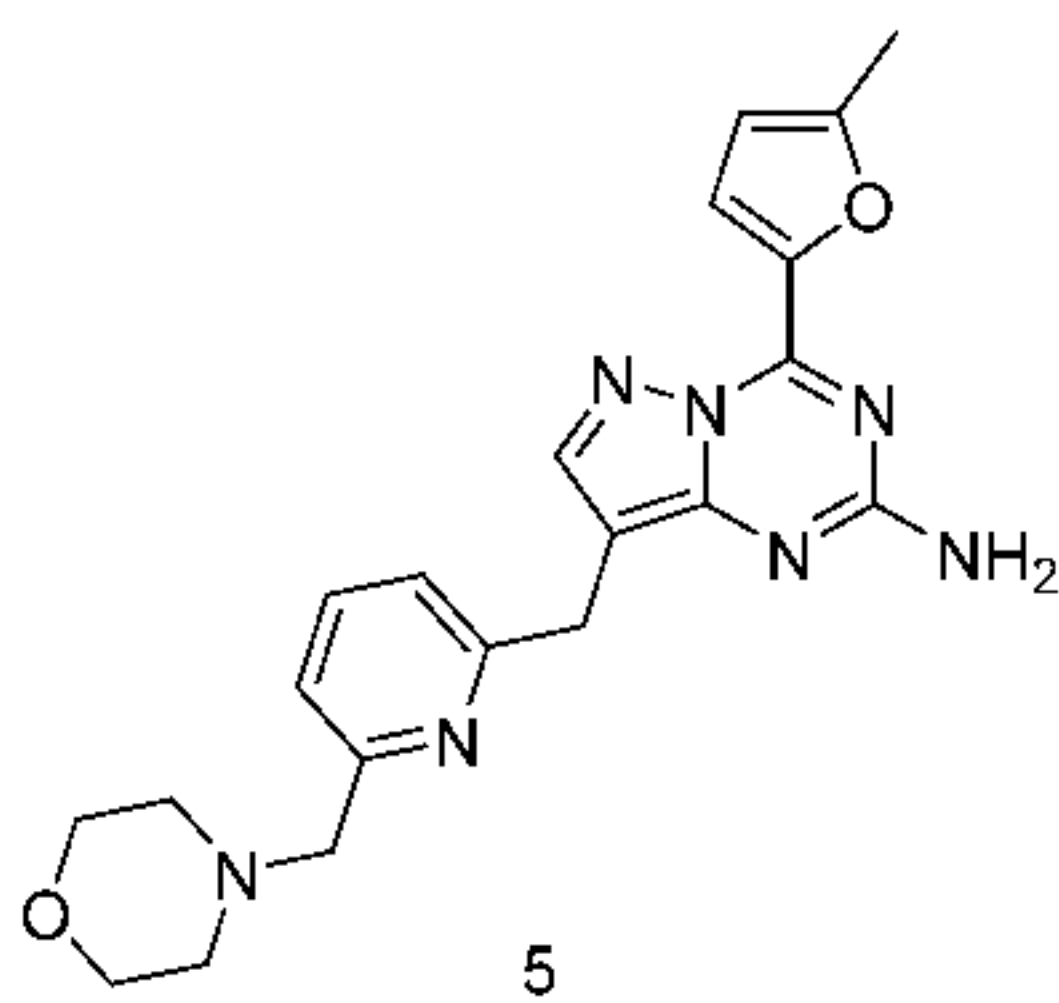
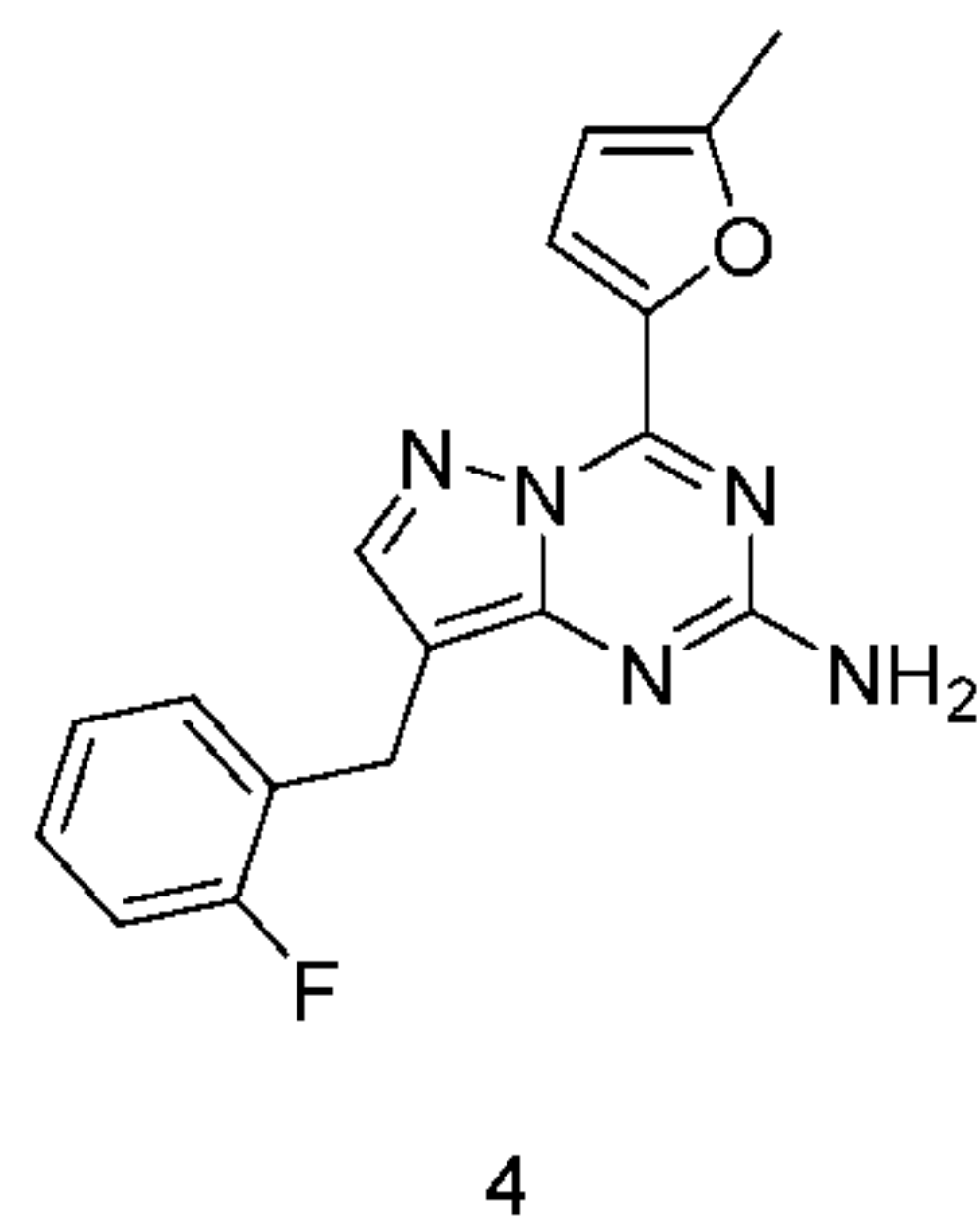
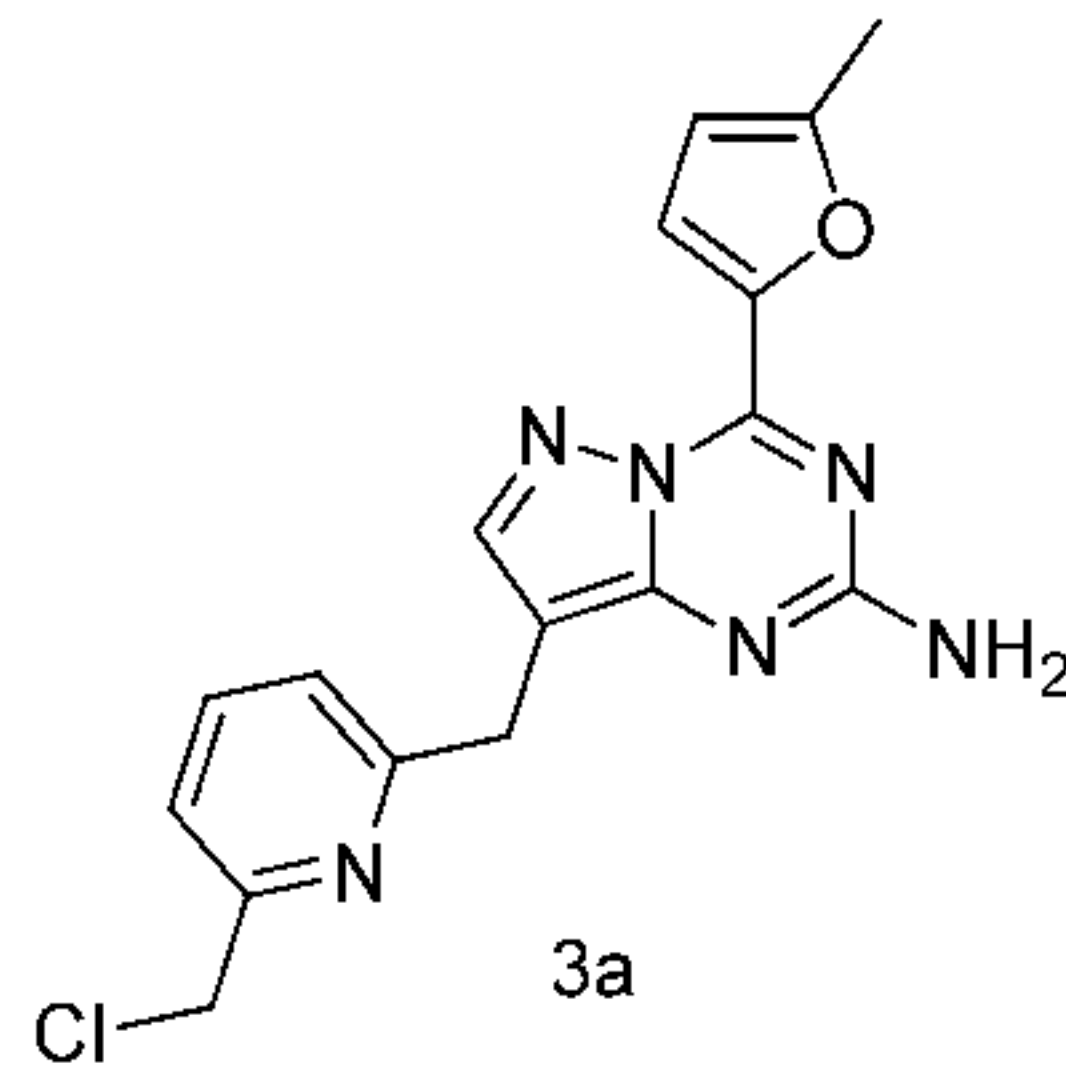
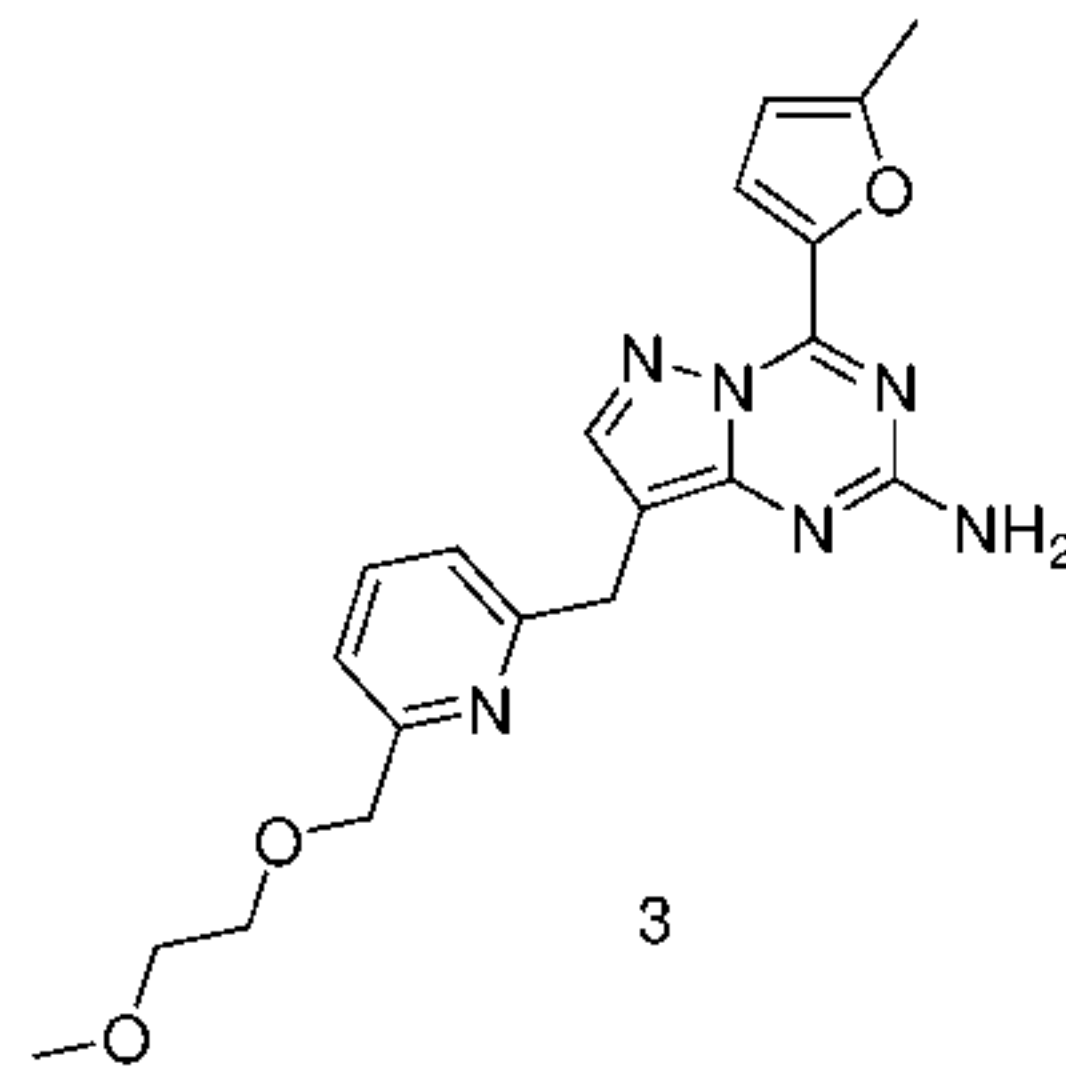
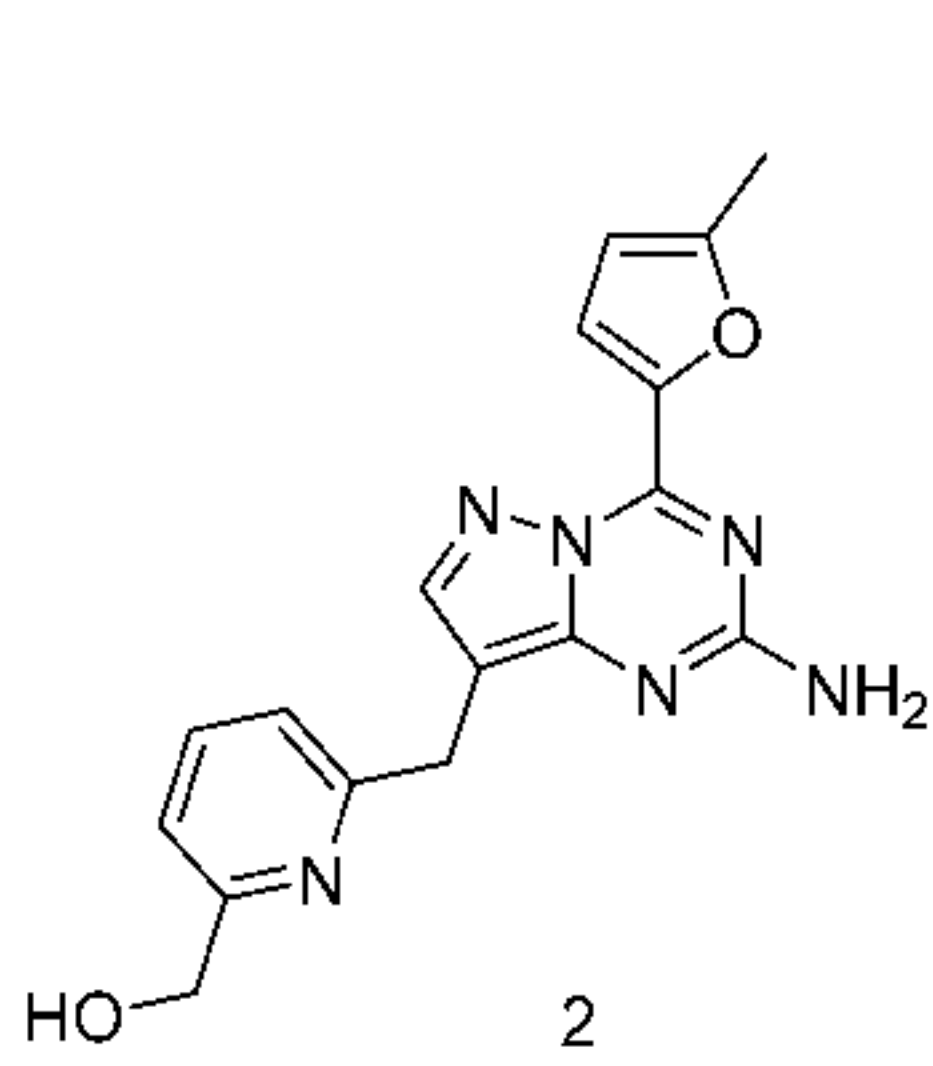
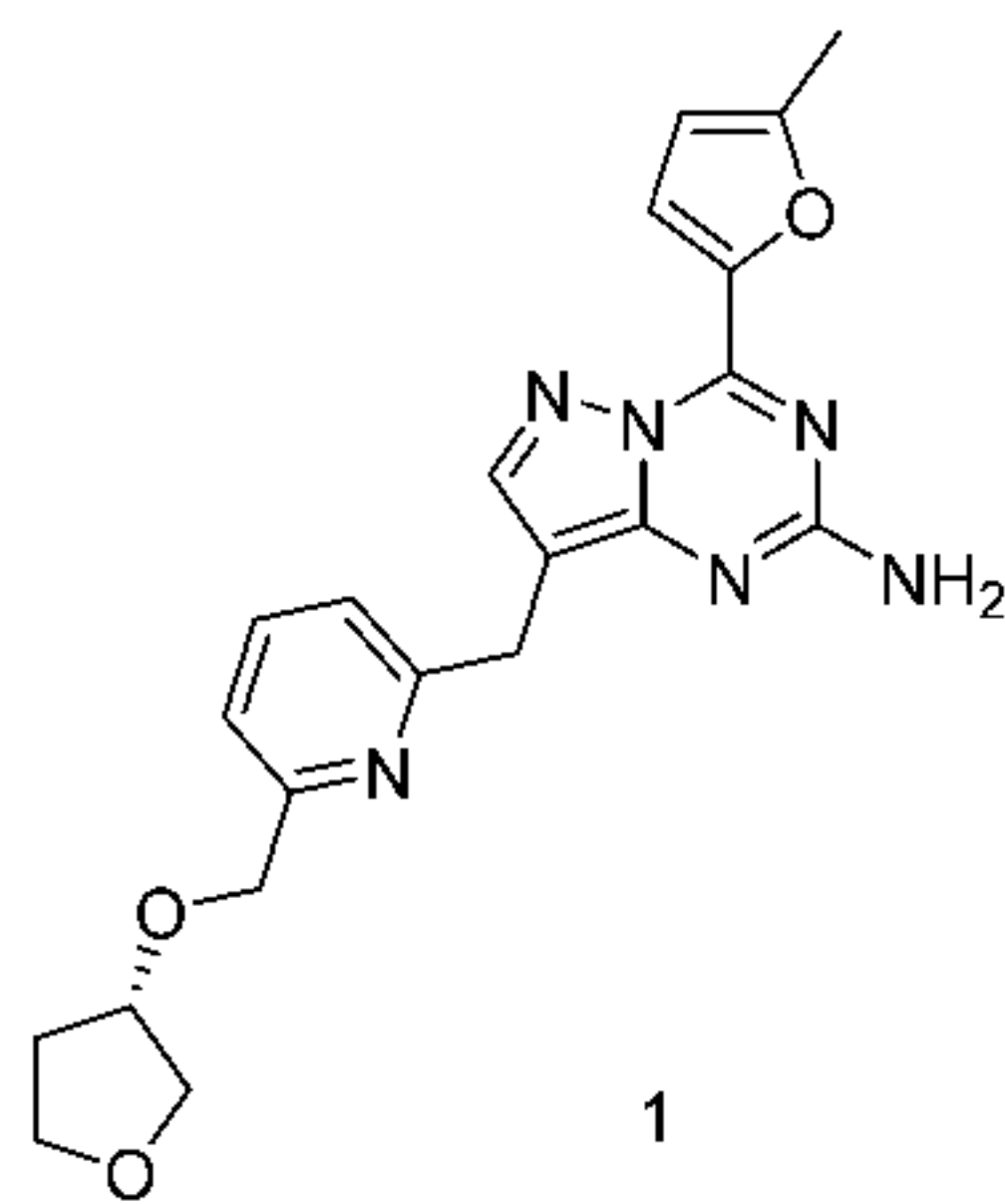
【第10項】 根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 R^2 選自氫原子、鹵素或烷基。

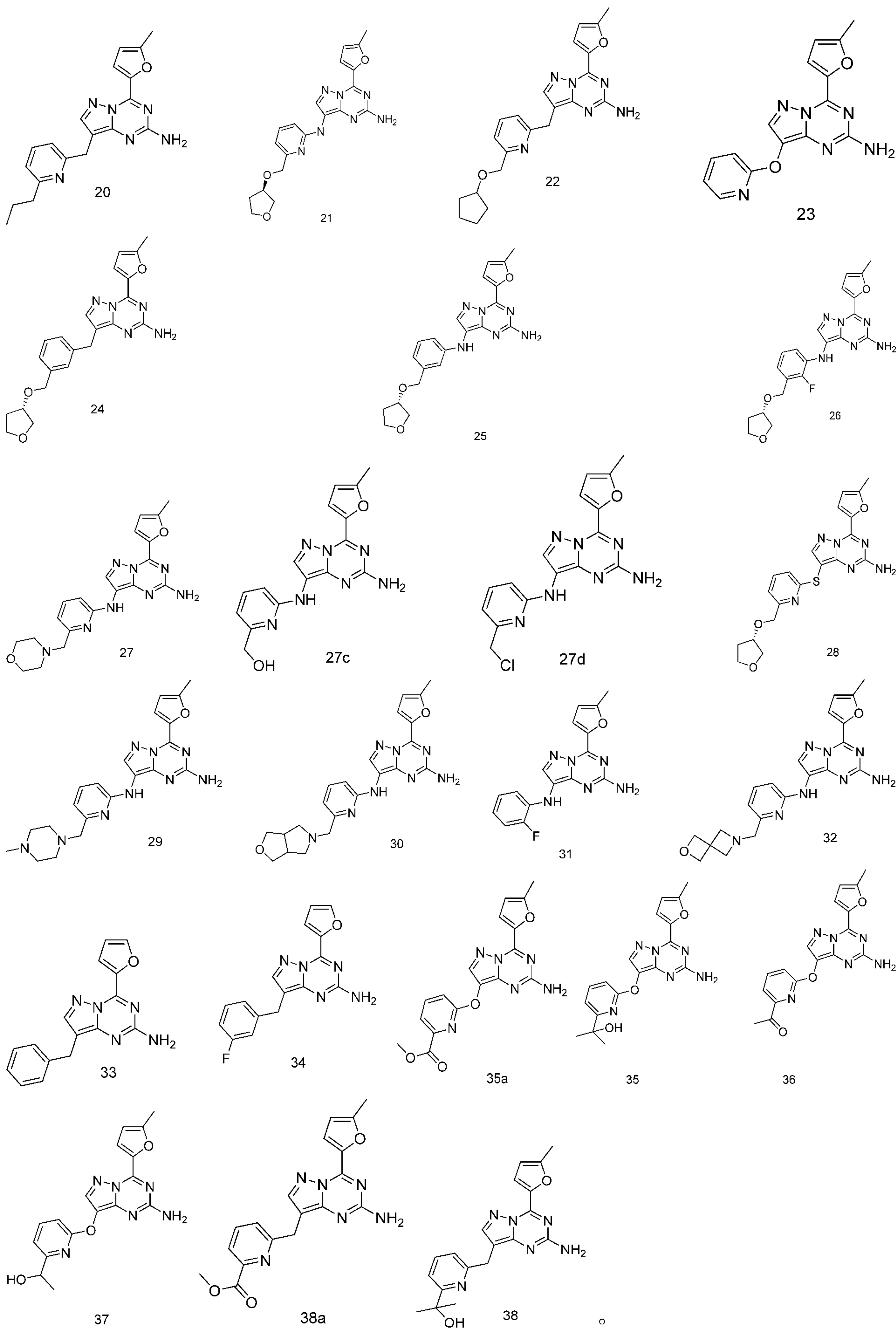
【第11項】 根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 R^3 選自氫原子、鹵素或烷基。

【第12項】 根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-OR^c$ 、 $-COR^9$ 、 $-COOR^9$ 和 $-OS(O)_mR^6$ ；其中所述的烷基、烷氧基、雜環基、雜環基烷基和雜環基氧基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基和環烷基中的一個或多個取代基所取代； R^6 為烷基或胺基； R^c 選自氫原子、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基和雜環基，其中所述的烷基、環烷基和雜環基各自獨立地任選被選自烷基、烷氧基、羥基、羥烷基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代； R^9 為烷基。

【第13項】 根據請求項3所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中所述的 R^b 選自氫原子、鹵素或烷基；p為0、1或2。

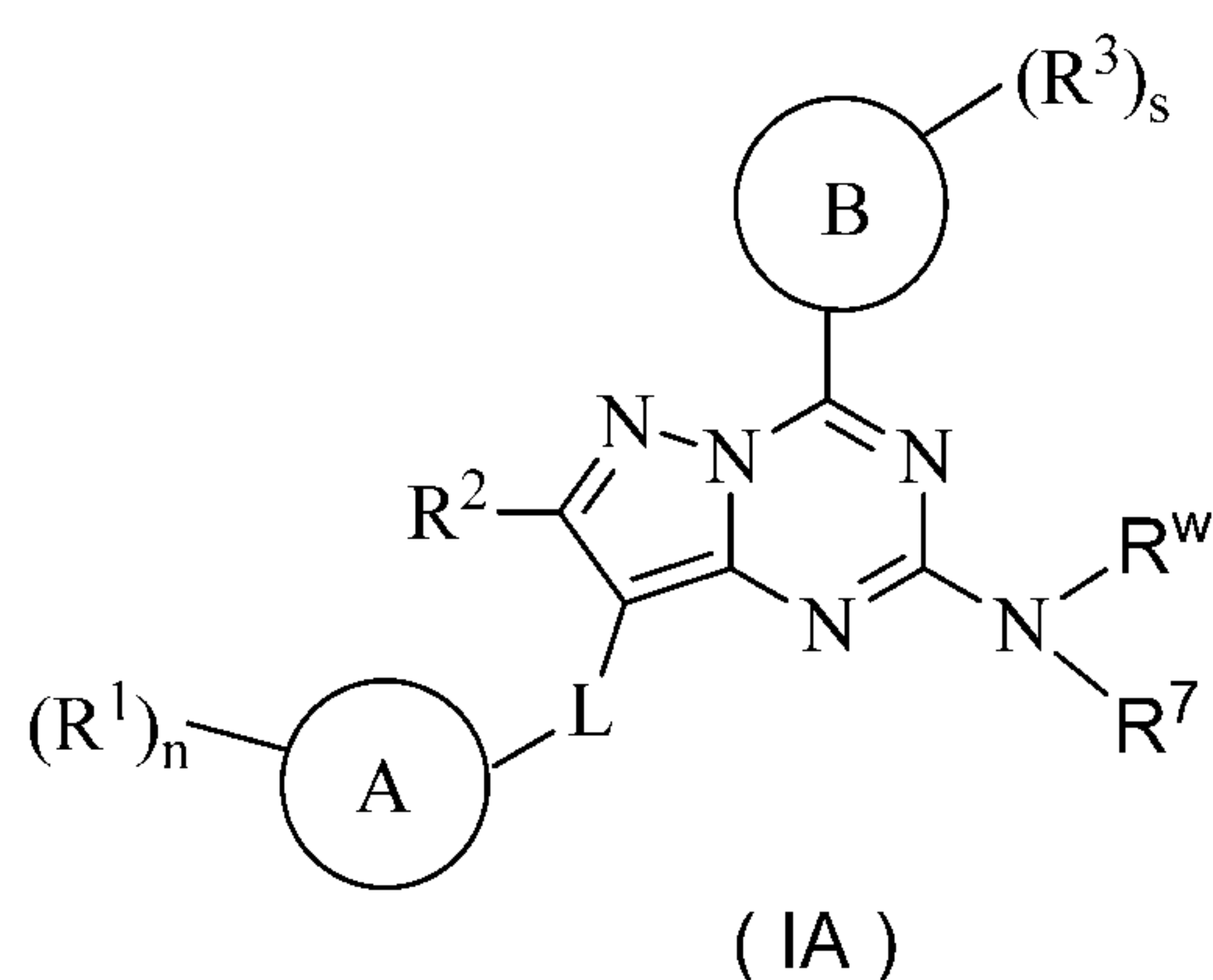
【第14項】 根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物，或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其選自以下任一化合物：





【第15項】 一種化學式(IA)所示的化合物：

第 8 頁，共 14 頁(發明申請專利範圍)



或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

R^w 為胺基保護基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

L 選自 CR^4R^5 、O、NH 或 S；

環 A 和環 B 相同或不同，且各自獨立地選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $Y-R^a$ ；

Y 選自共價鍵或亞烷基；

R^a 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、 $-OR^c$ 、 $-COR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OS(O)_mR^6$ 、芳基和雜芳基；其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基氧基、芳基和雜芳基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、雜環基氧基、芳基、雜芳基和 $-OS(O)_mR^6$ 中的一個或多個取代基所取代；

R^c 選自氫原子、烷基、鹵代烷基、羥烷基、環烷基和雜環基，其中所述的烷基、環烷基和雜環基各自獨立地任選被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

R^2 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^3 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^4 和 R^5 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基和羥烷基；

或者 R^4 和 R^5 一起形成 $=NH$ 或 $=O$ ；

R^6 選自氫原子、鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^9 選自氫原子、烷基、鹵代烷基、烷氧基、鹵代烷氧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

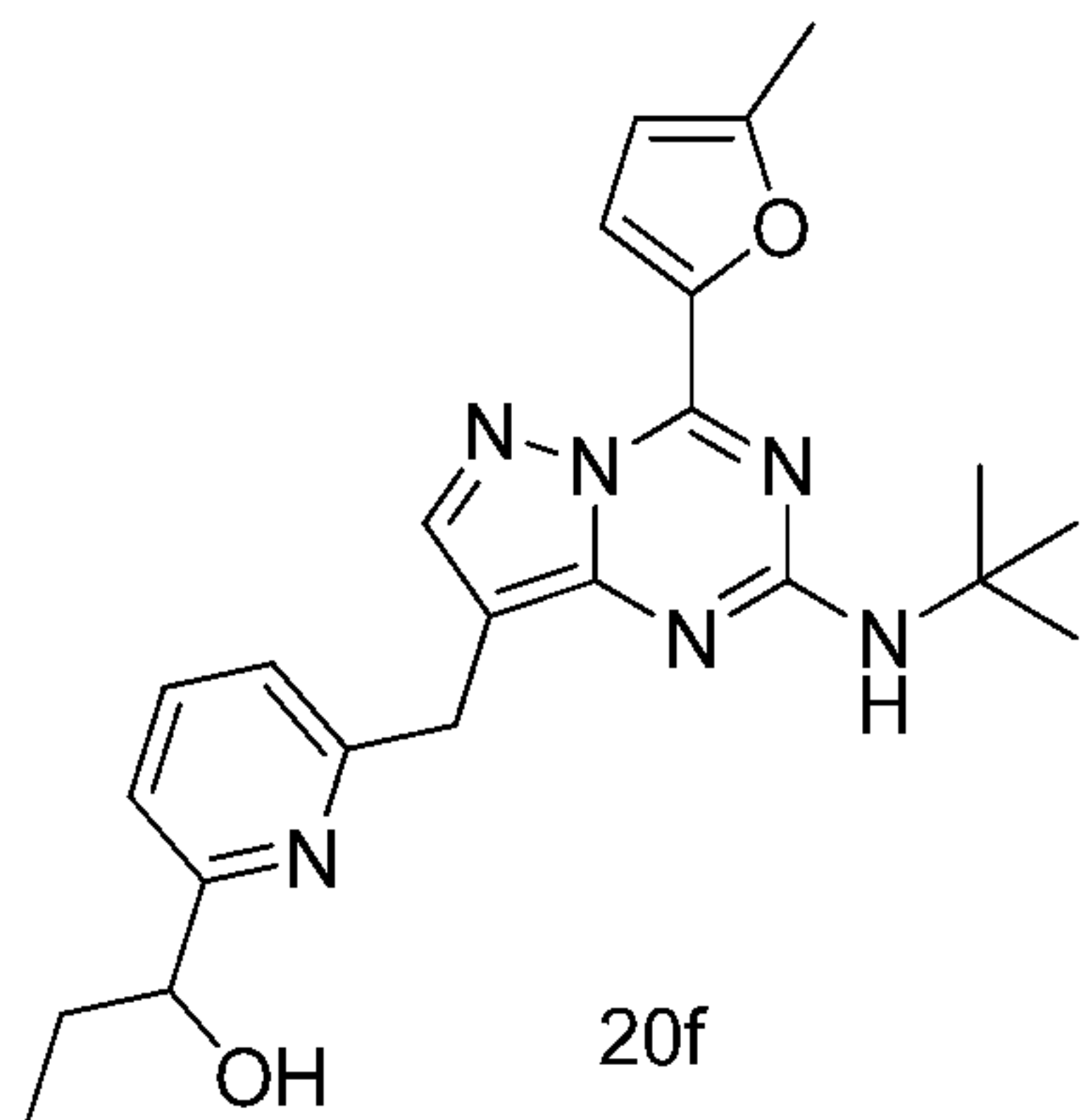
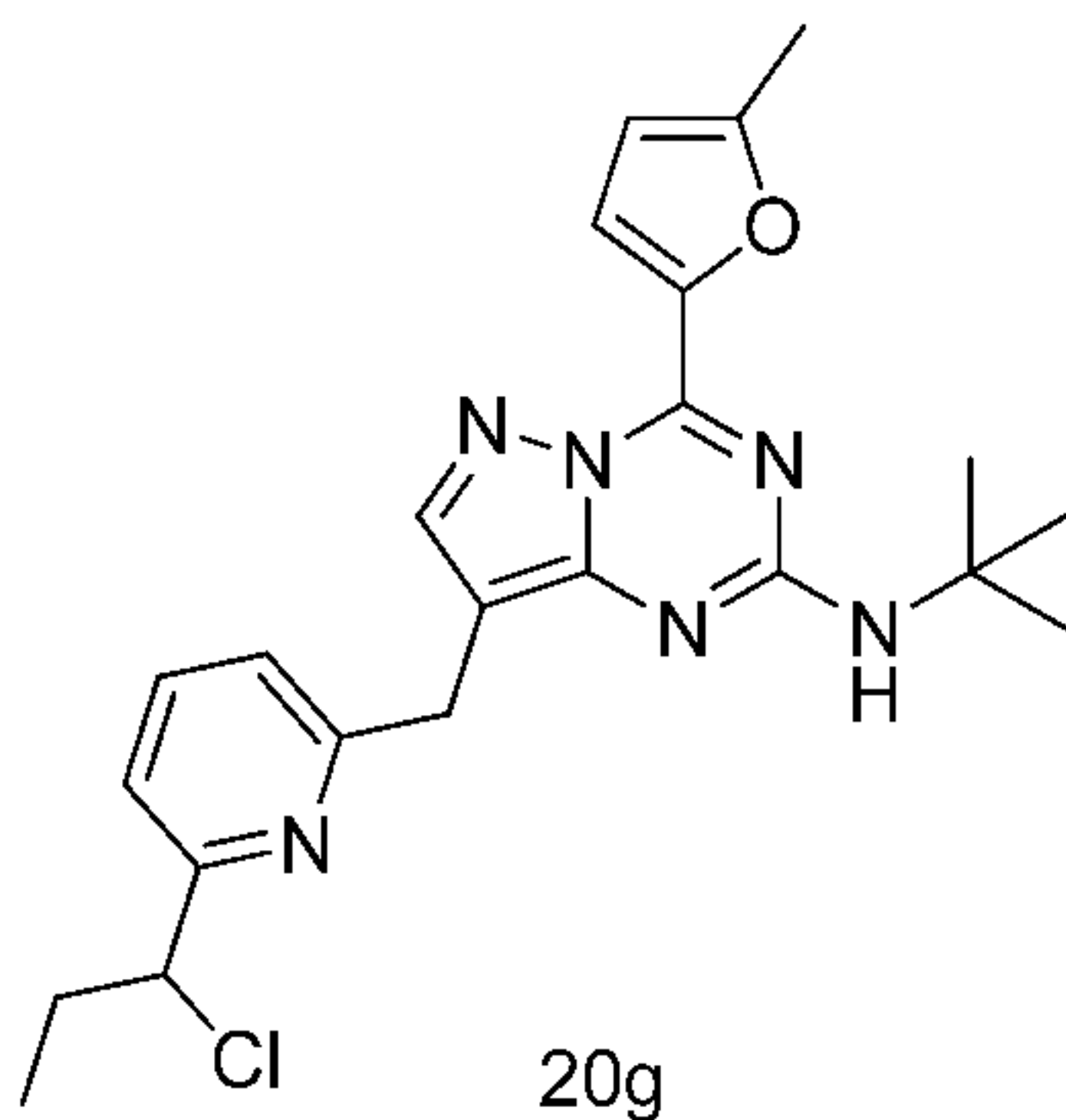
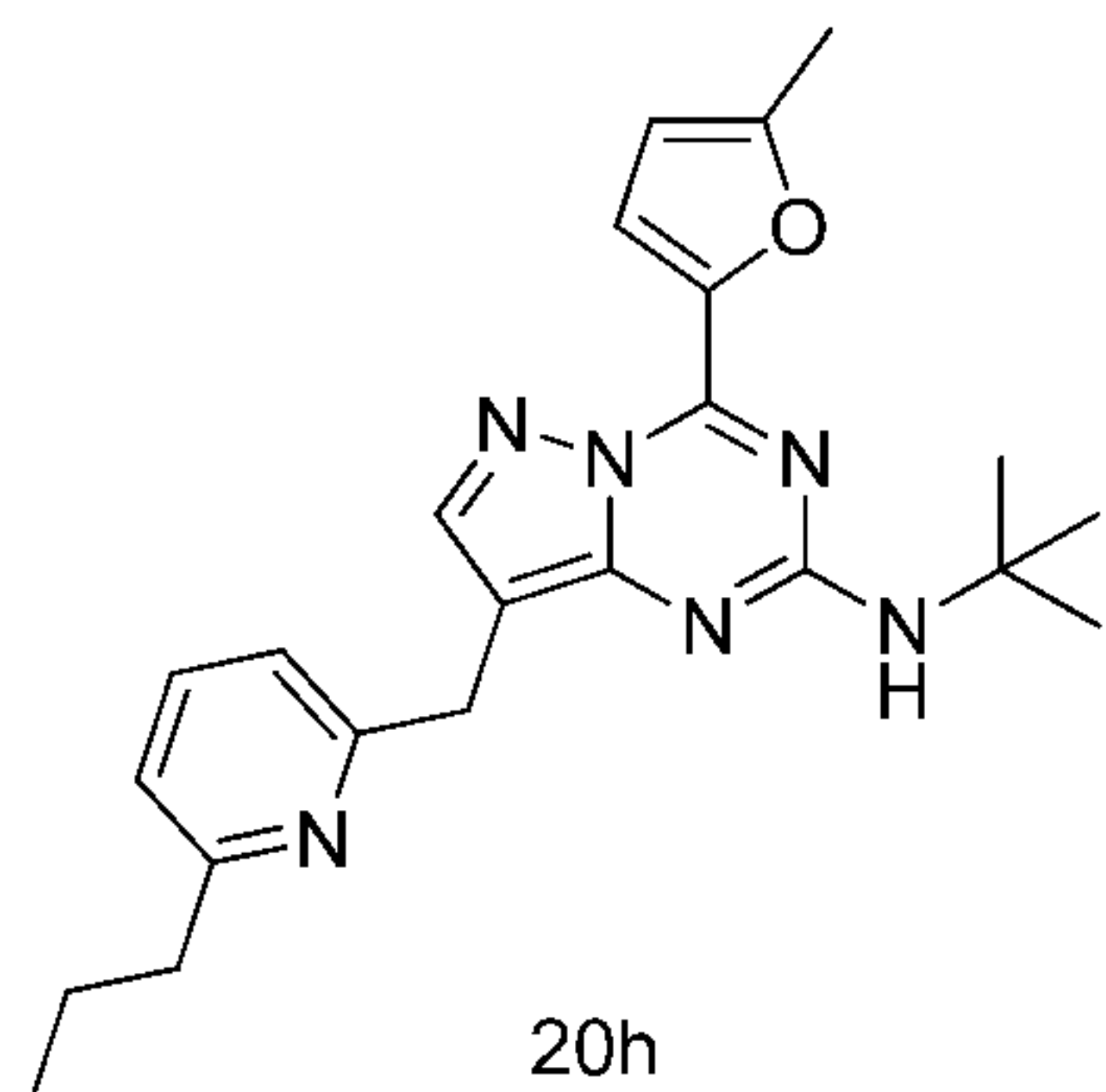
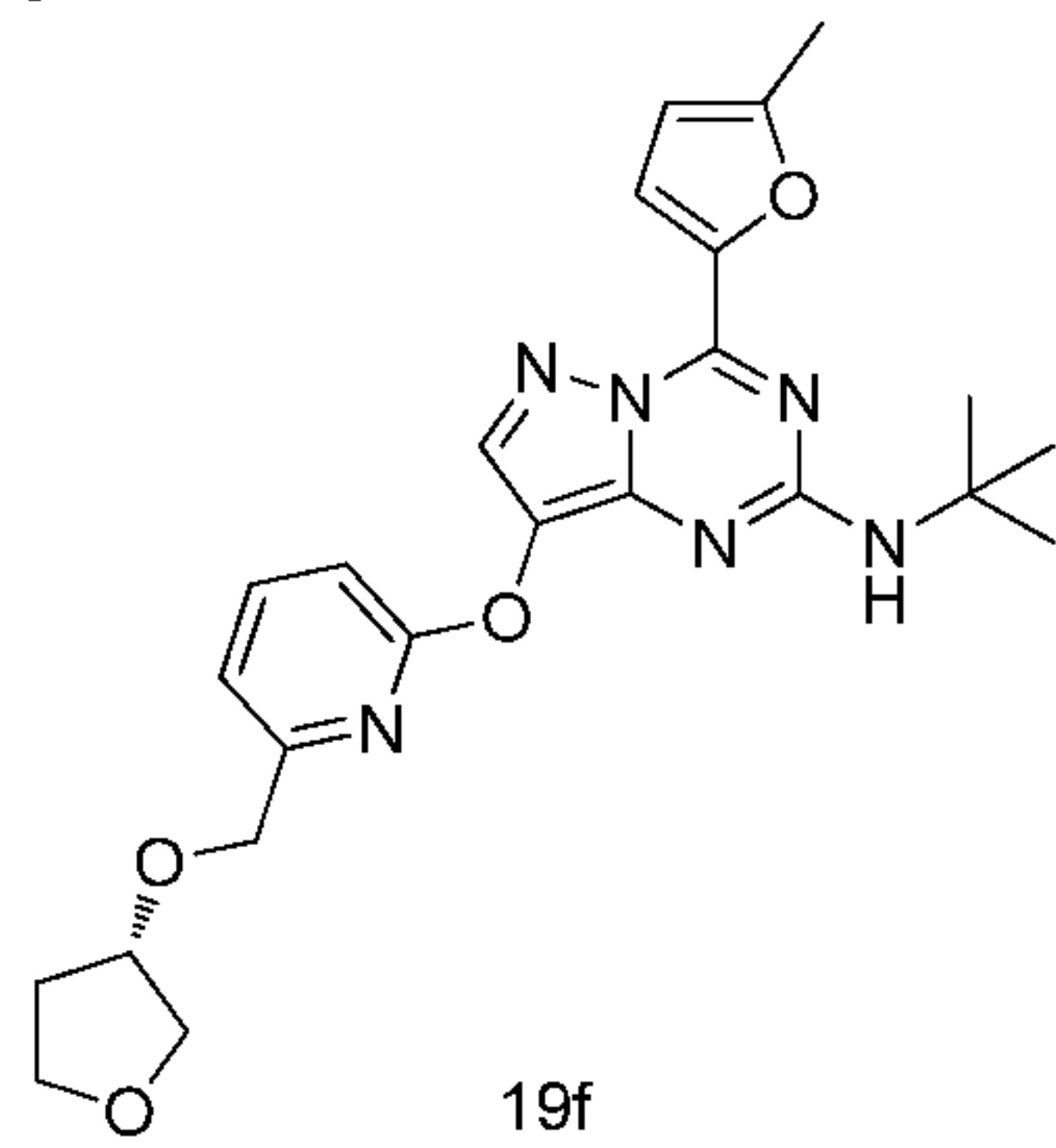
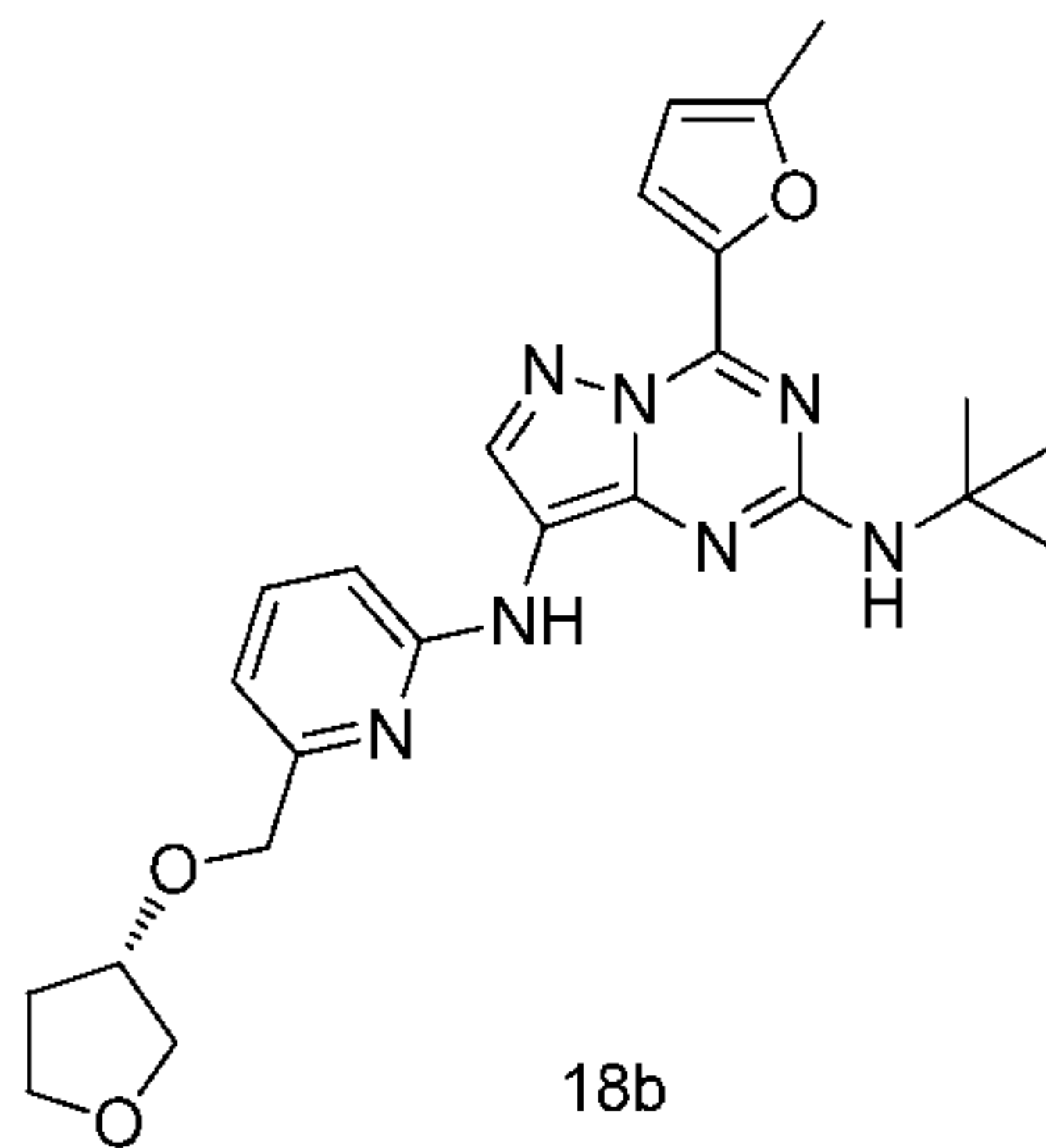
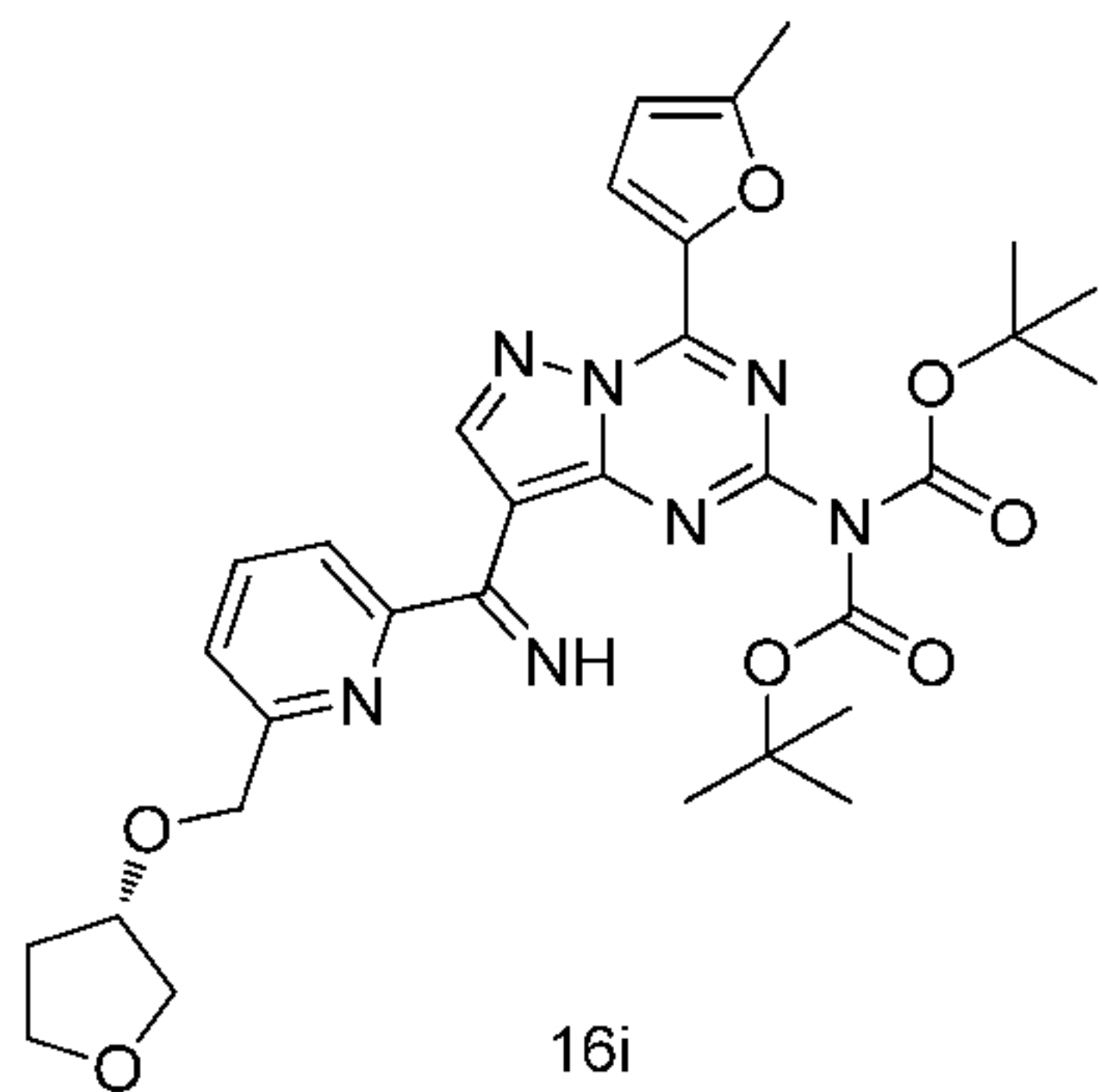
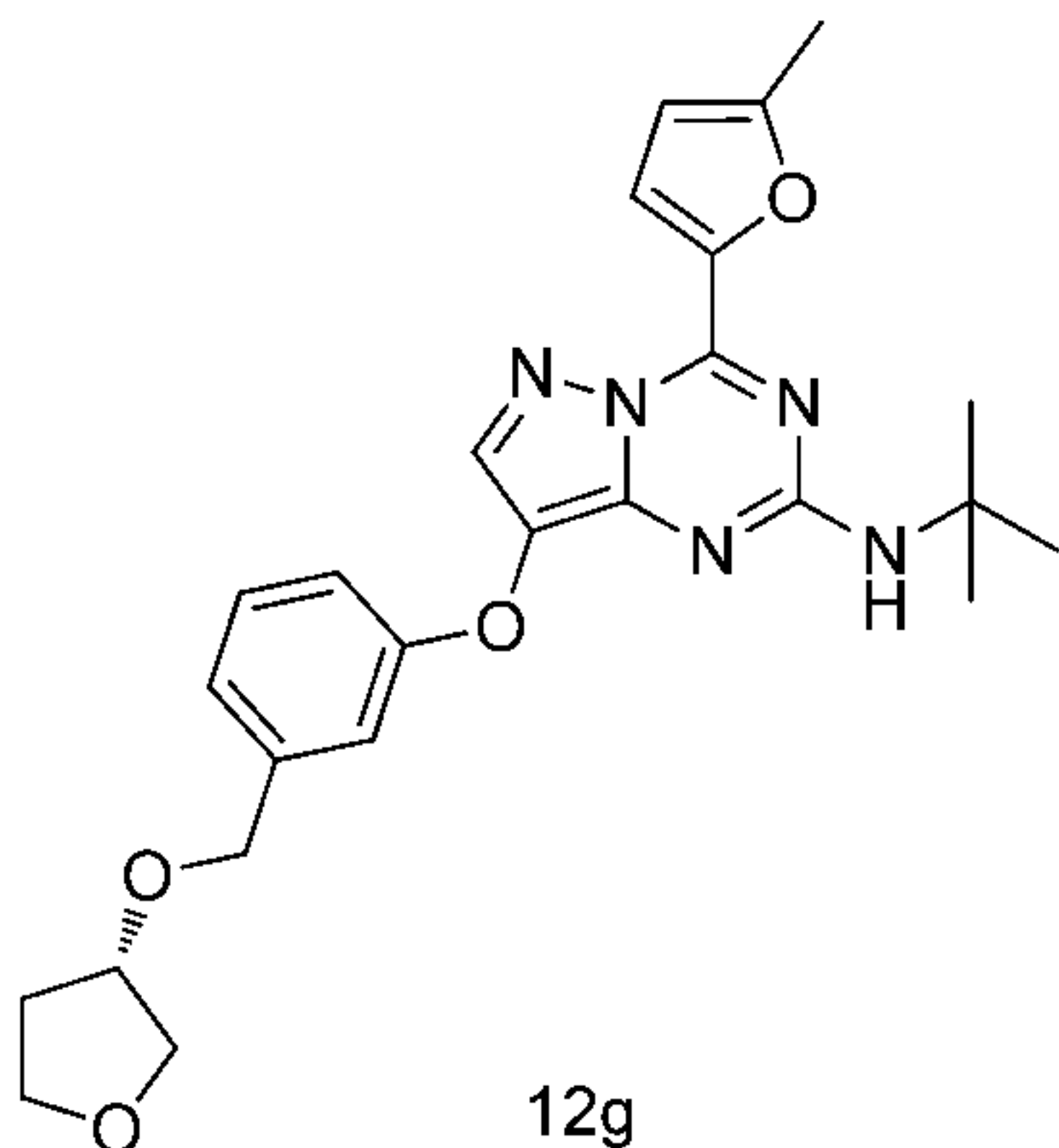
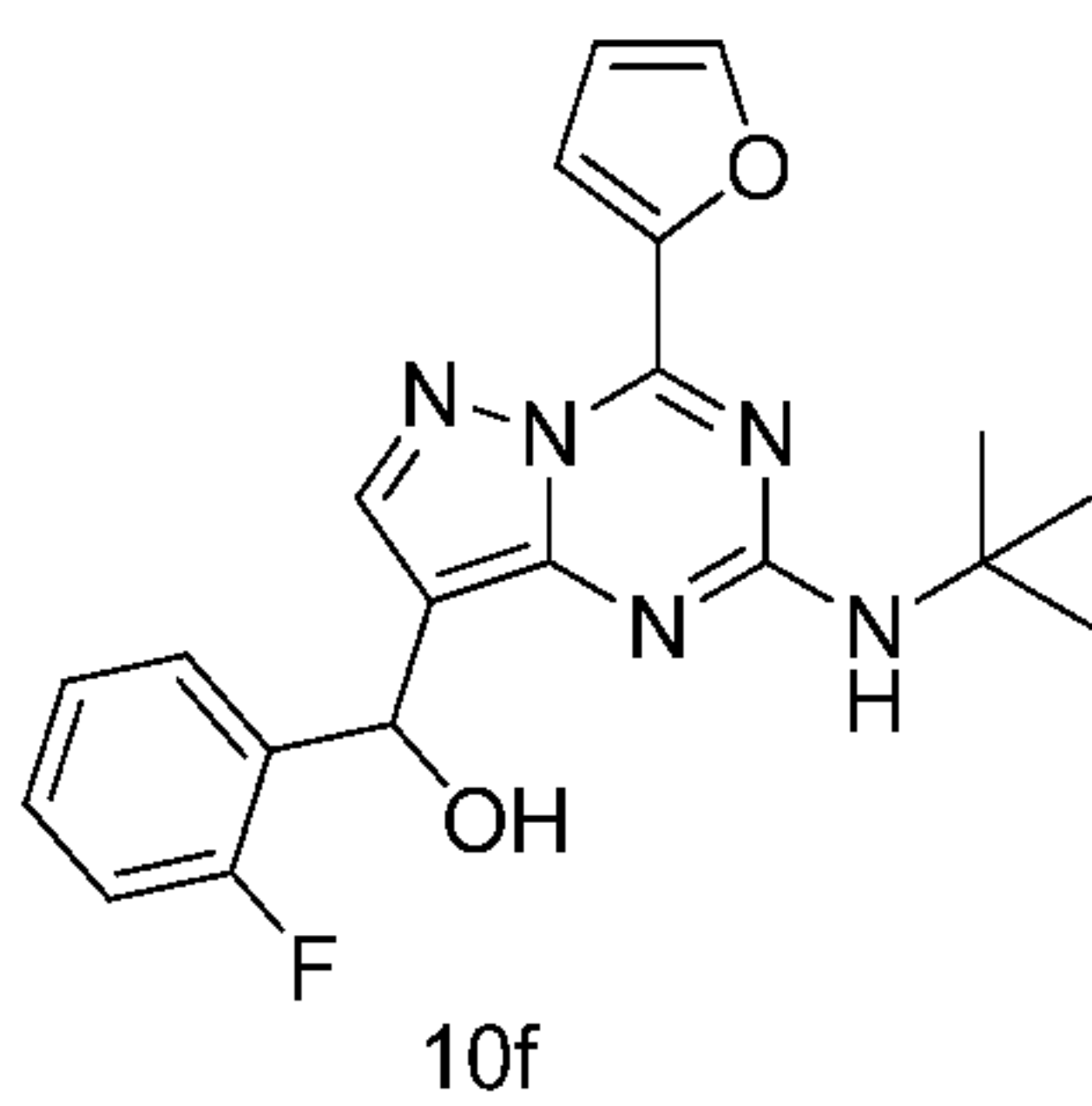
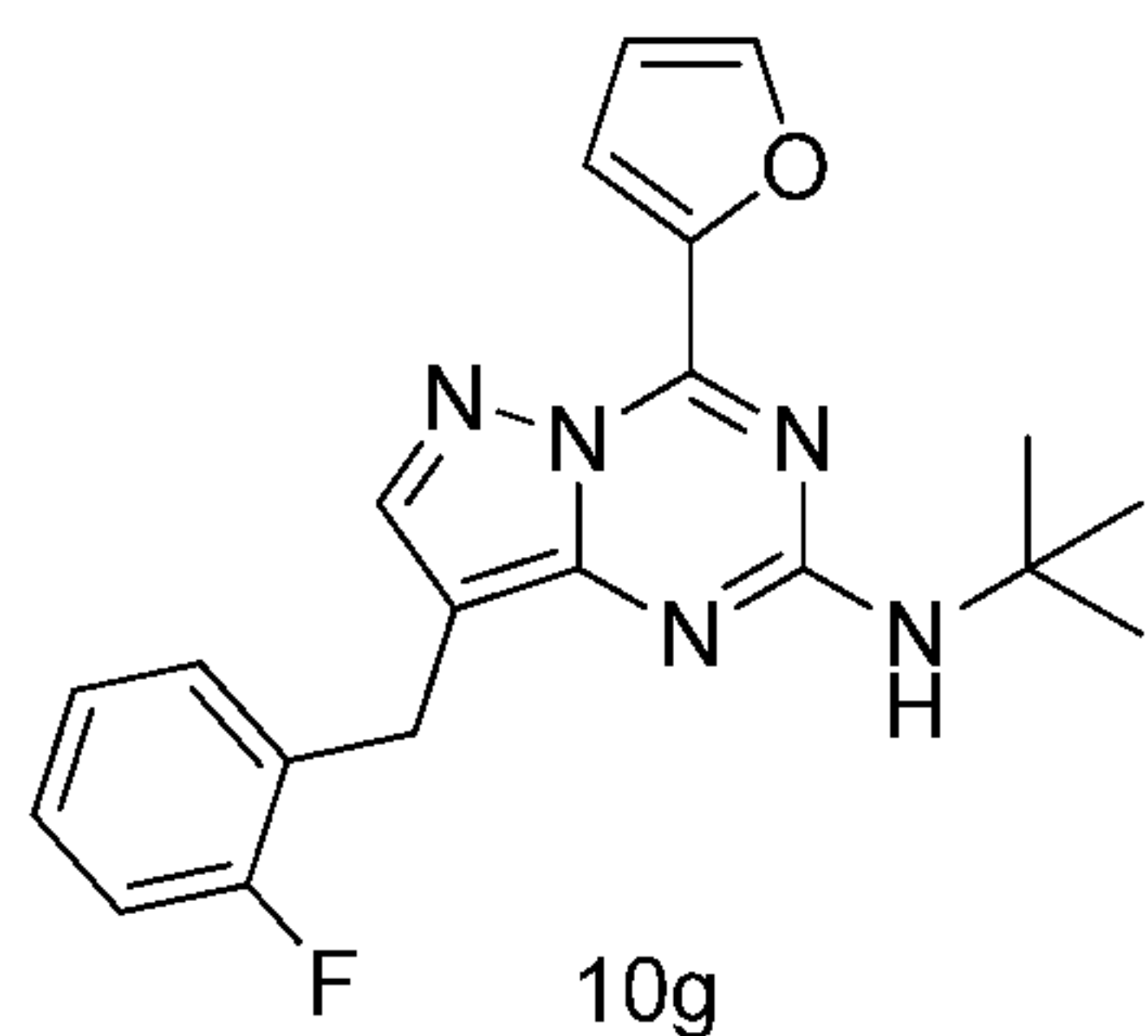
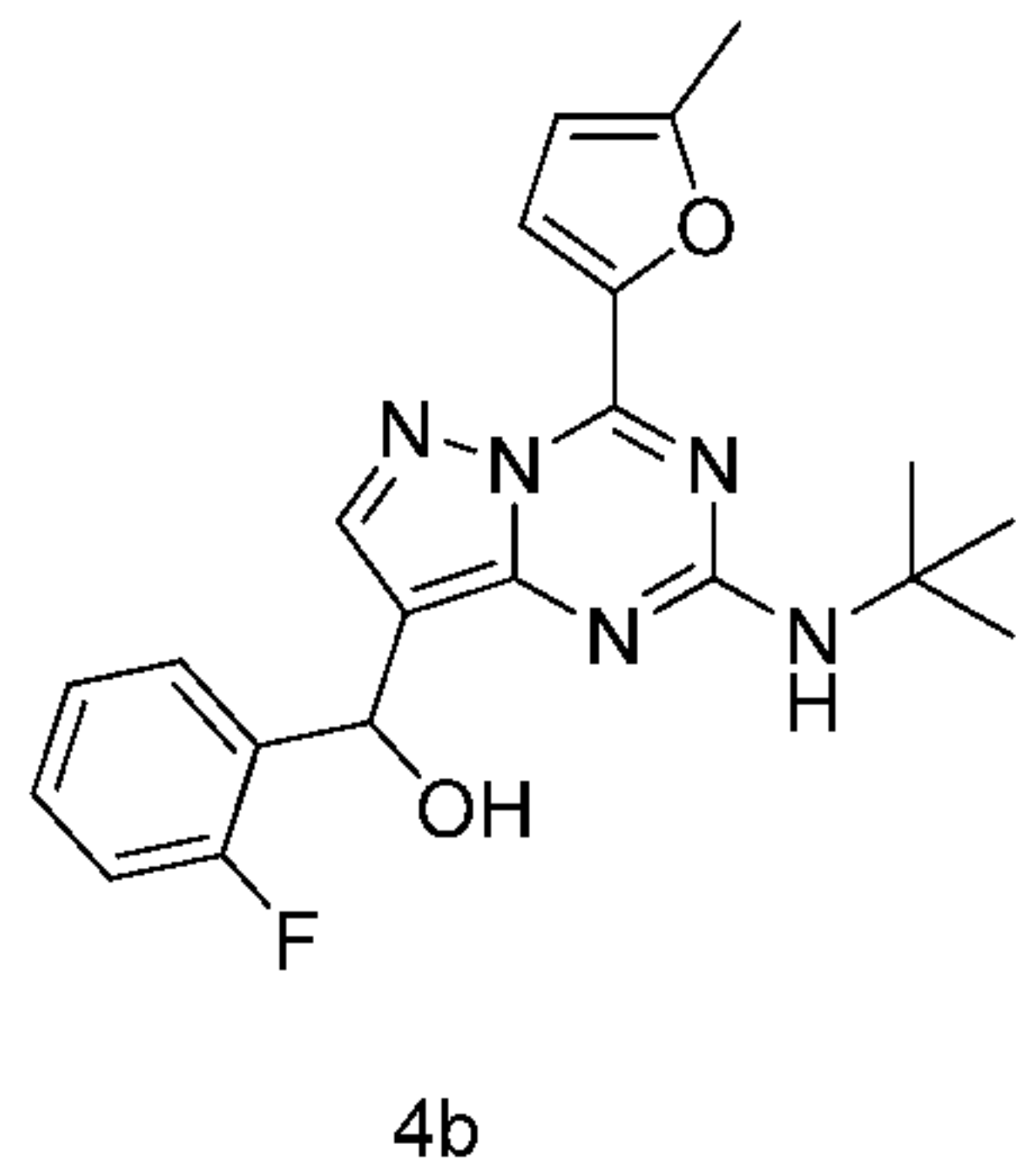
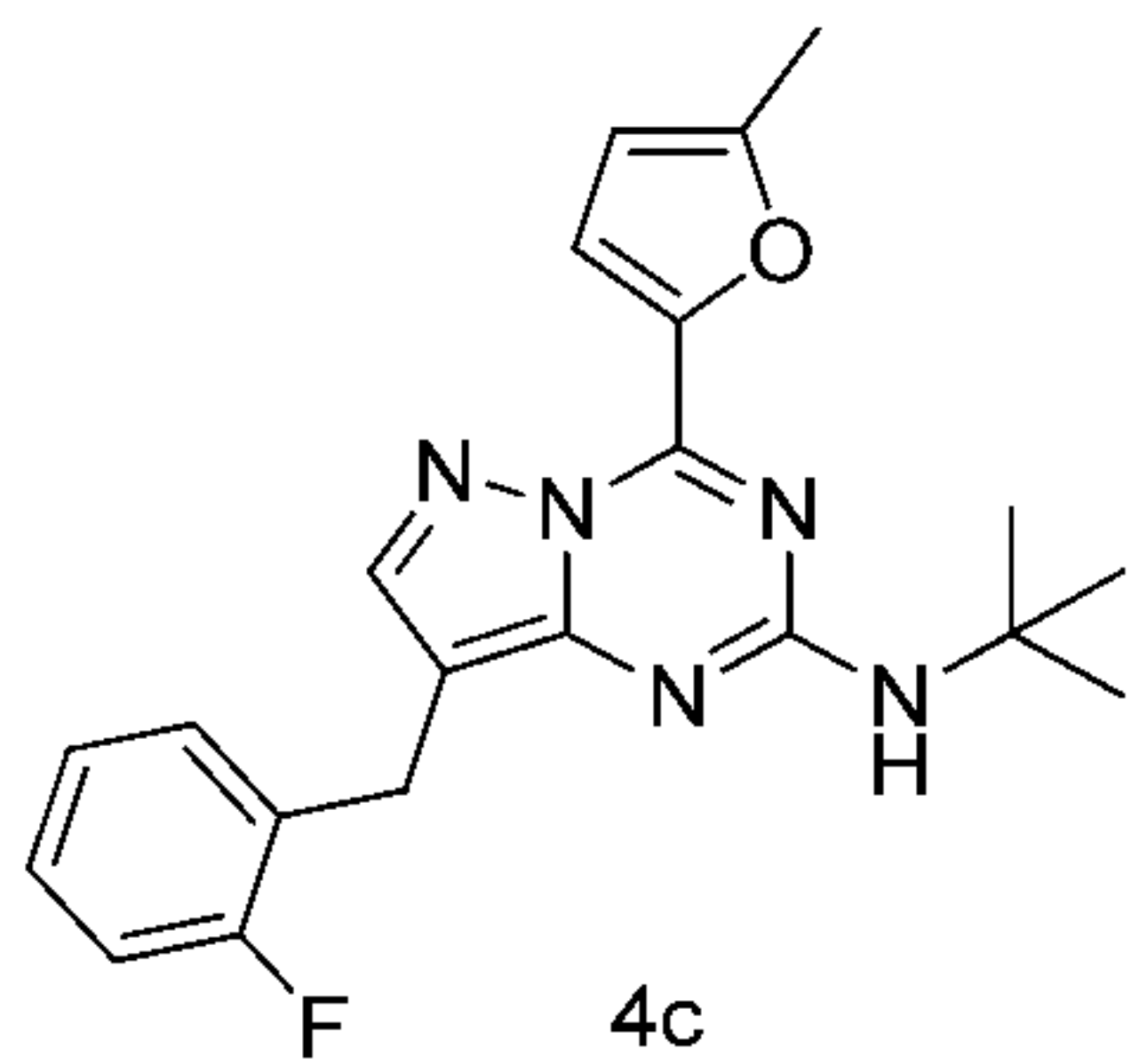
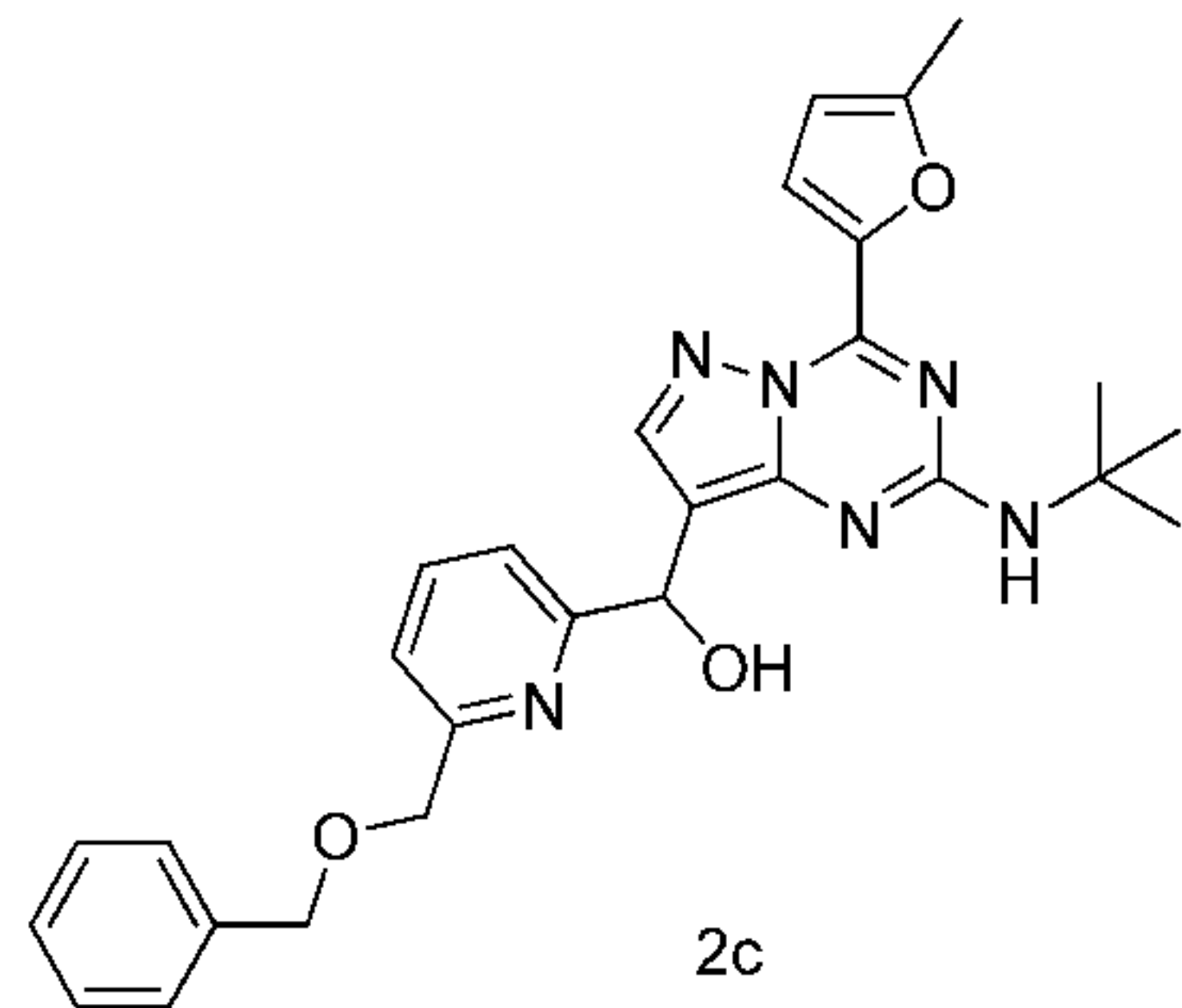
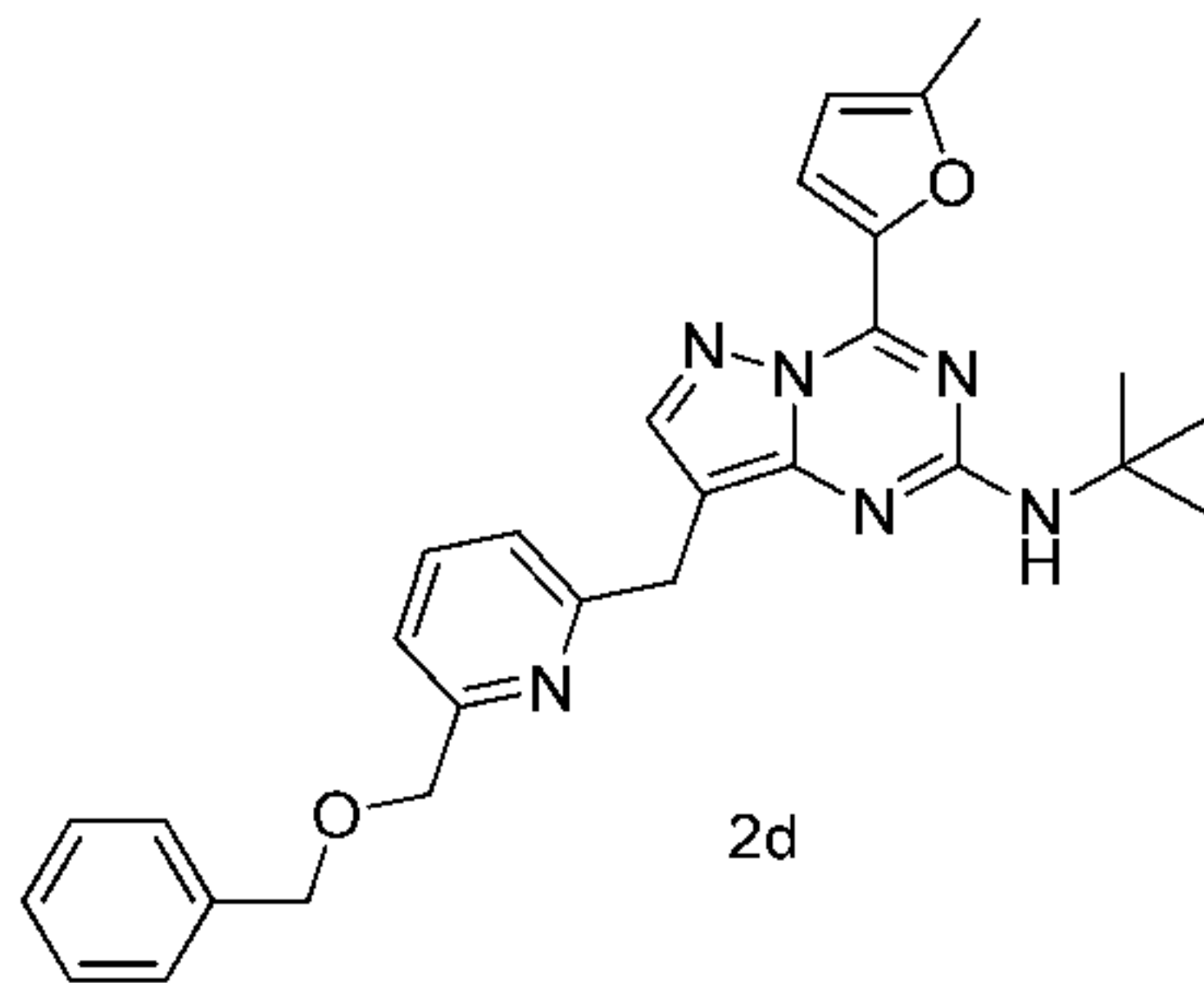
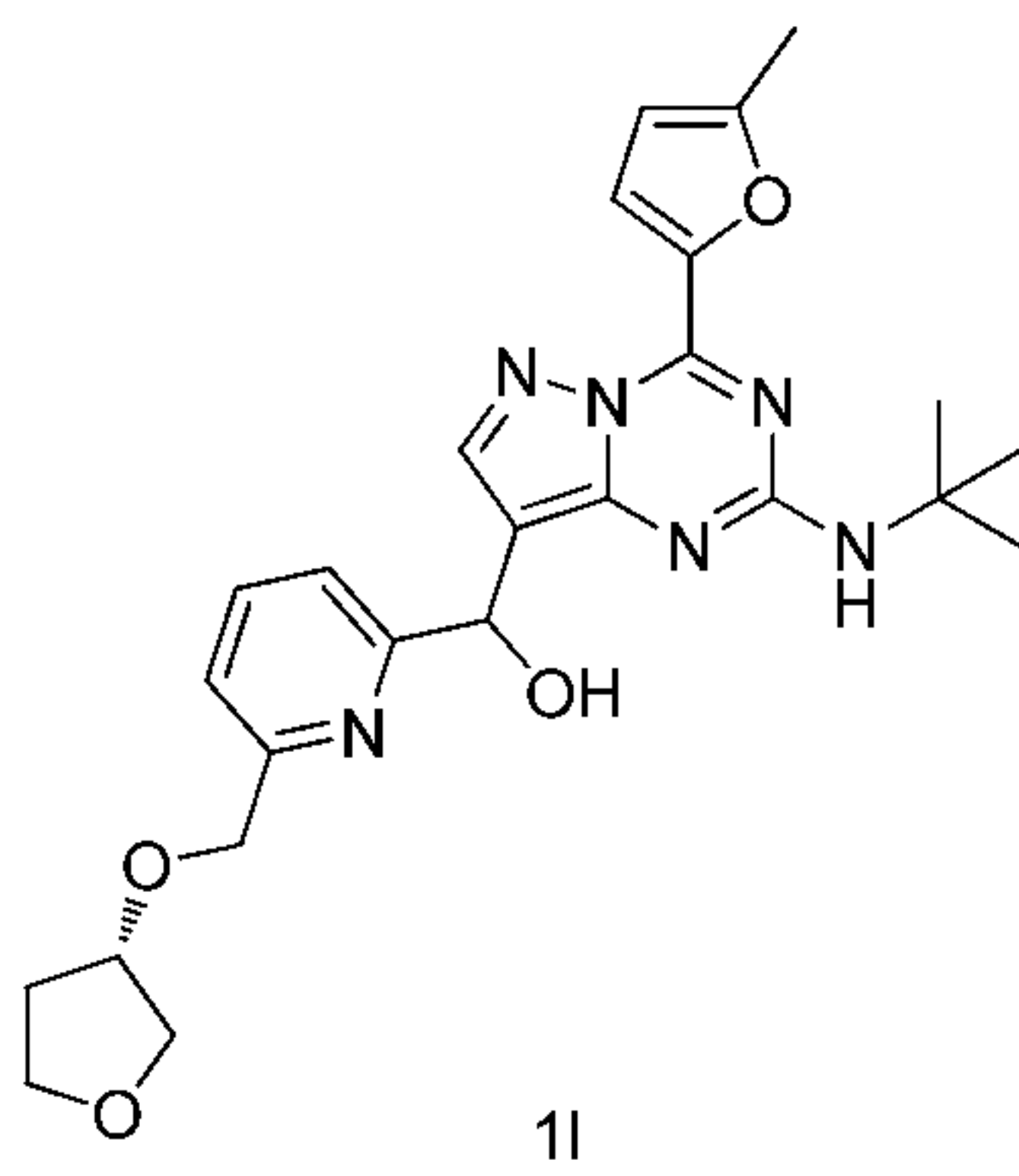
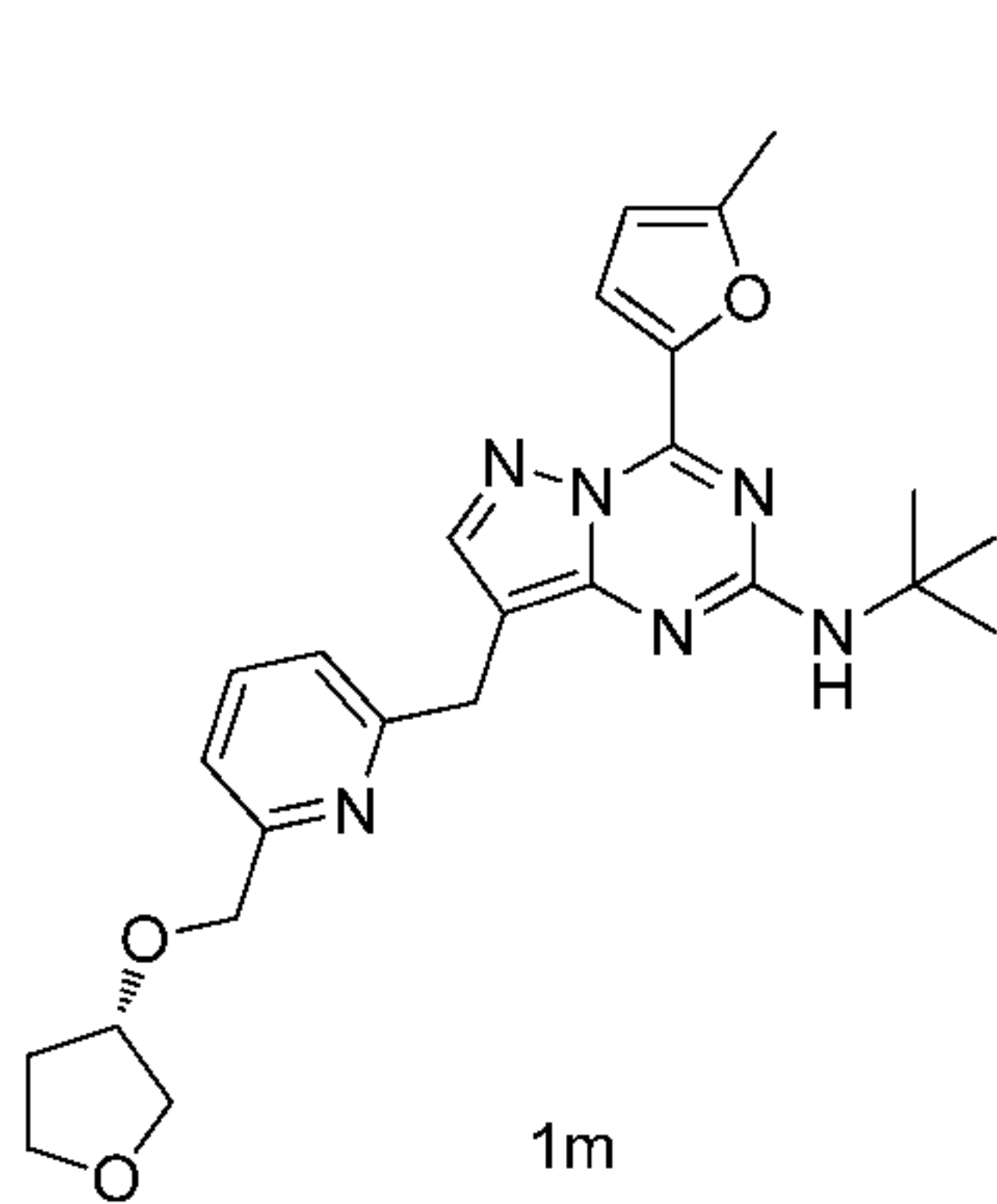
n 為 0、1、2、3 或 4；

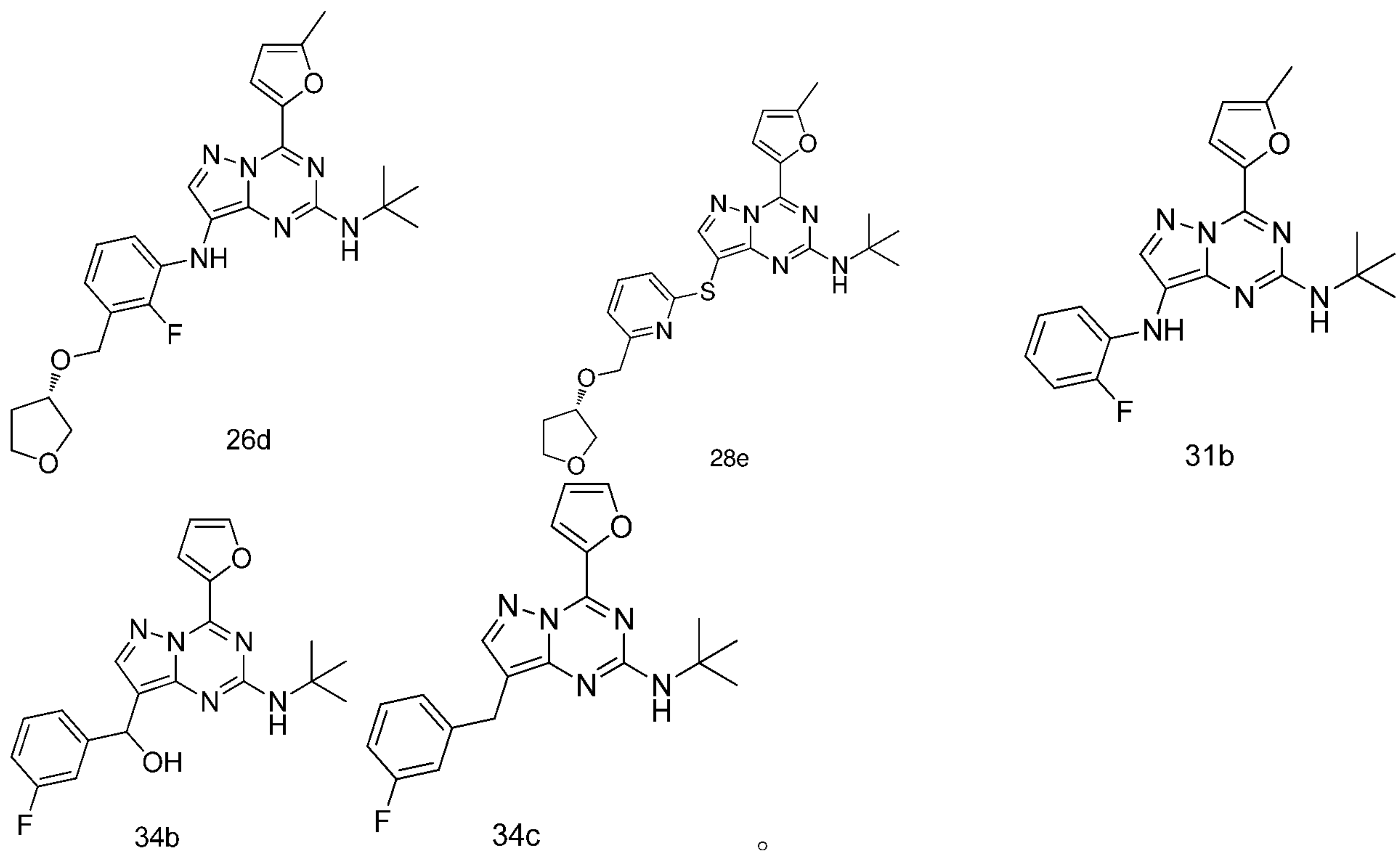
s 為 0、1、2 或 3；且

m 為 1 或 2。

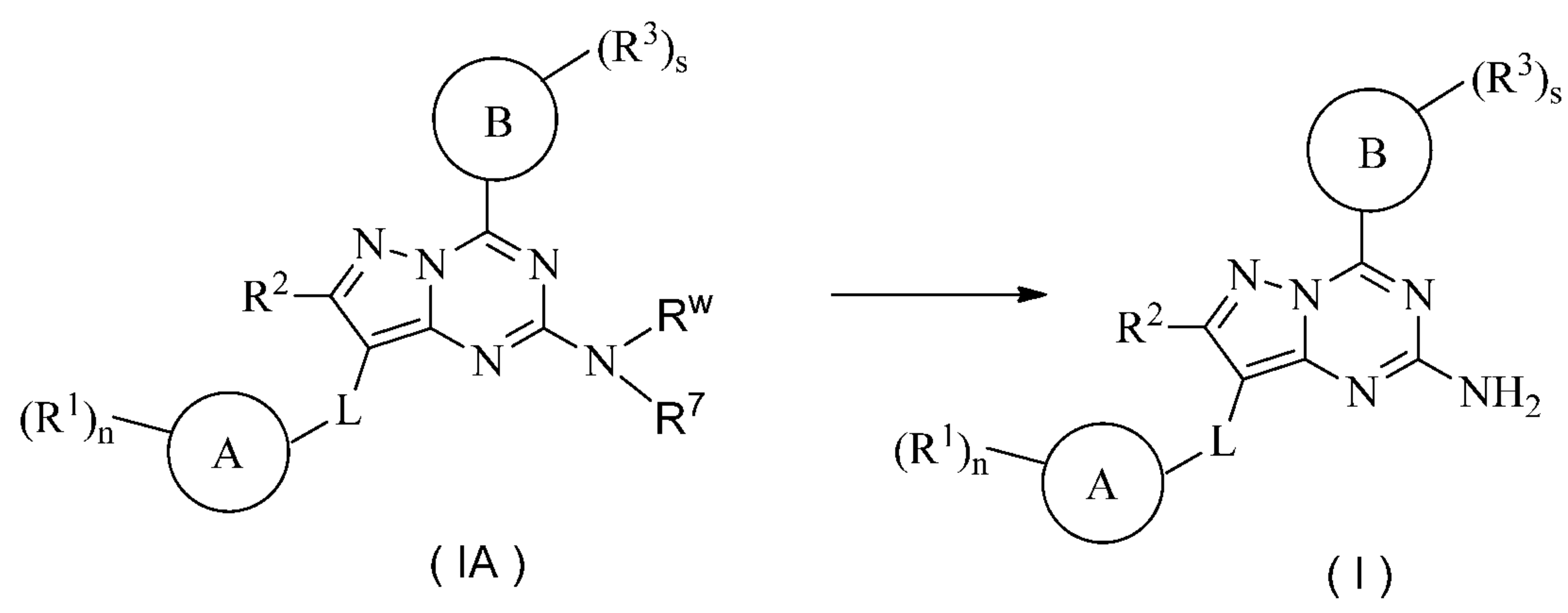
【第16項】 根據請求項 15 所述的化學式(IA)所示的化合物，其中 R^w 為三級丁基或三級丁氧羰基。

【第17項】 根據請求項 15 所述的化學式(IA)所示的化合物，其選自以下任一化合物：





【第18項】一種製備根據請求項1所述的化學式(I)所示的化合物的方法，該方法包括：



化學式(IA)的化合物脫去胺基保護基，得到化學式(I)的化合物，
其中：

R^w 為胺基保護基；

R^7 為氫原子或 R^w ；

環 A、環 B、L、 $R^1 \sim R^3$ 、n 和 s 如請求項 1 中所定義。

【第19項】 根據請求項18所述的化學式(I)所示的化合物的方法， R^w 為三級丁基或三級丁氧羰基。

【第20項】 一種藥物組合物，所述藥物組合物含有治療有效劑量的根據請求項1~14中任一項所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式或其可藥用的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【第21項】 一種根據請求項1~14中任一項所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或根據請求項20所述的藥物組合物在製備用於抑制 A_{2a} 受體的藥物中的用途。

【第22項】 一種根據請求項1~14中任一項所述的化學式(I)所示的化合物或其互變異構物、內消旋體、外消旋體、鏡像異構物、非鏡像異構物、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或根據請求項20所述的藥物組合物在製備用於治療通過對 A_{2a} 受體的抑制而改善的病況或病症的藥物中的用途。

【第23項】 根據請求項22所述的用途，其中所述的通過對 A_{2a} 受體的抑制而改善的病況或病症選自腫瘤、憂鬱症、認知功能病症、神經退化性病症、注意力相關病症、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經發炎和成癮行為。

【第24項】 根據請求項22所述的用途，其中所述的通過對 A_{2a} 受體的抑制而改善的病況或病症為腫瘤。

【第25項】 根據請求項24所述的用途，其中所述的腫瘤選自黑色素瘤、腦瘤、食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、大腸直腸癌、肺癌、腎癌、乳腺癌、卵巢癌、

前列腺癌、皮膚癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨軟骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原細胞瘤、睪丸腫瘤、子宮癌、頭頸腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、真性紅血球增多症、白血病、甲狀腺腫瘤、輸尿管腫瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、絨毛膜癌和兒科腫瘤。